ISSN: 2612-2618

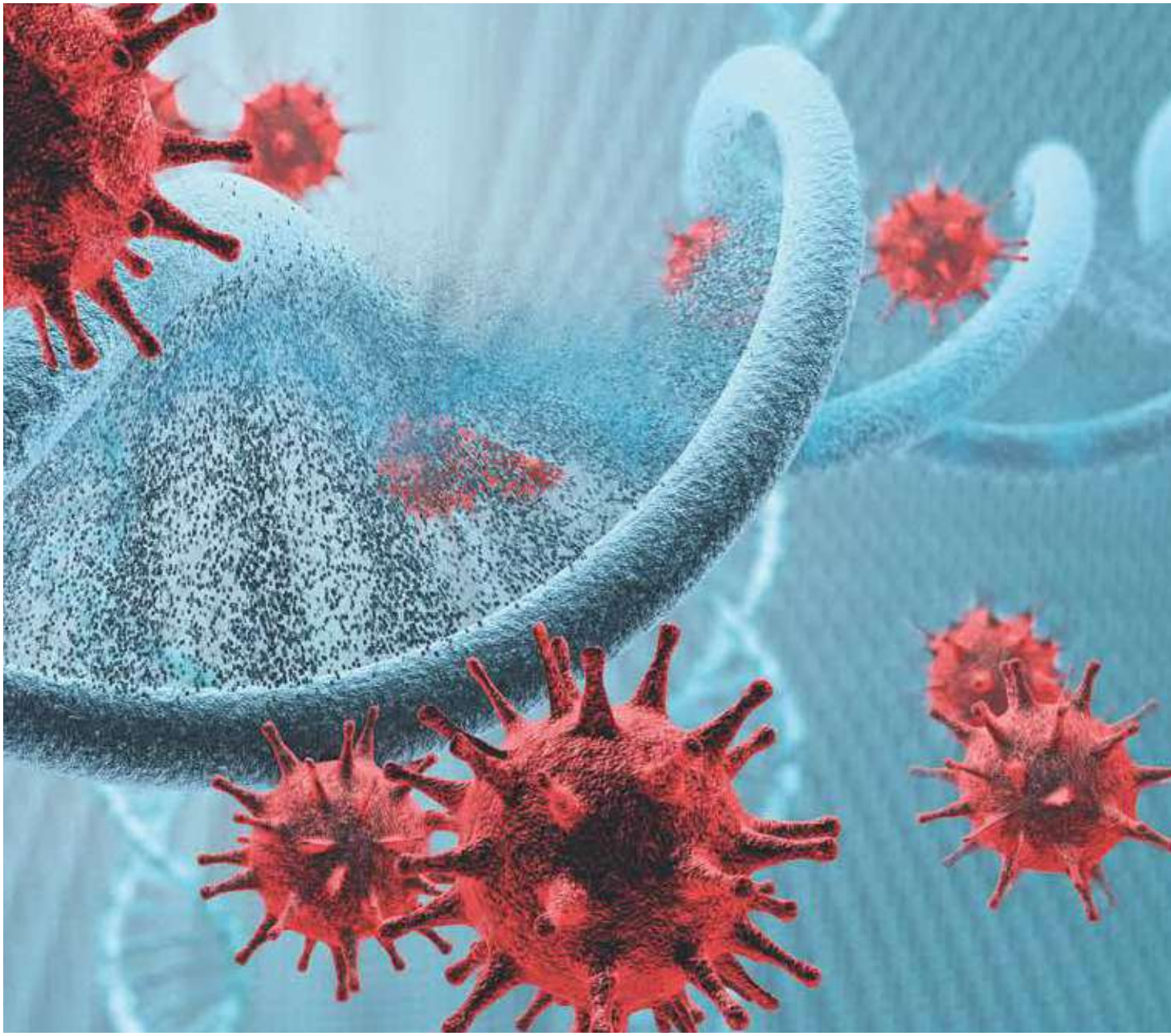
ReAd files

www.readfiles.it

Trimestrale di aggiornamento medico Anno XXII - N.1 MARZO 2021

Fondata da **Mauro Moroni**

Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano n. 71 del 10 febbraio 2006. Poste Italiane Spa - Spedizione in Abbonamento Postale - 70% - LO/MI



Clinica

Gli studi HPTN 083 e 084

pag. 22

Controversie

È necessario il rinnovamento delle risorse terapeutiche contro HIV?

pag. 24

Clinica

Steatosi non alcolica o dismetabolica? Implicazioni della riclassificazione

pag. 38

Terapia

Opzioni terapeutiche per Enterobacterales produttrici di New Delhi metallo-beta-lattamasi

pag. 48

Dovato è indicato per il trattamento dell'infezione da HIV-1, negli adulti e negli adolescenti di età superiore a 12 anni, con peso corporeo di almeno 40 kg, con nessuna resistenza nota o sospetta verso la classe degli inibitori dell'integrasi o verso lamivudina.[1]

Classe di rimborsabilità: H* - Prezzo al Pubblico: € 1050,68 - Dovato 50 mg/300 mg compresse rivestite con film. Regime di dispensazione: medicinale soggetto a prescrizione limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – infettivologo (RNRL) - *H: Legge n. 189 dell'8/11/2012, art. 12, comma 5.
Si sottolinea l'importanza di segnalare tutte le sospette reazioni avverse ad un medicinale/vaccino. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

1. DOVATO. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

PM-IT-DLL-ADVT-210001 - Depositato presso AIFA in data 17/02/2021.
© 2021 ViiV Healthcare group of companies. All right reserved.
Trademarkes are owned by or licensed to VIiV Healthcare group of companies.

ViiV Healthcare

RCT e guidelines: da COVID-19 a CAOS 2020 pag. 7
Adriano Lazzarin

MES e NextGenerationEU: salute, quale destino? pag. 9
Davide Croce

COVID-19 in HIV: patogenesi e implicazioni prognostico-terapeutiche pag. 12
Antonella d'Arminio Monforte

Gli anticorpi neutralizzanti nella prevenzione dell'infezione da HIV-1 pag. 15
Antonella Castagna

La gestione attuale del paziente con infezione da HIV: focus su immigrati e donne pag. 18
Giancarlo Orofino

Gli studi HPTN 083 e 084 pag. 22
Stefano Bonora

È necessario il rinnovamento delle risorse terapeutiche contro HIV? pag. 24
Annalisa Saracino, Sergio Lo Caputo

Alfa-fetoproteina: molto più di un marcatore di tumore epatico pag. 28
Paolo Garbagnoli

Trascrizione dell'HBsAg dal DNA dell'HBV integrato nel genoma dell'ospite: risvolti clinici pag. 31
Mario Rizzetto

La coesistenza dell'HBsAg e dell'anti-HBs nel siero di pazienti con infezione cronica da HBV ha un significato clinico? pag. 35
Gian Paolo Caviglia

Elasticità splenica e screening non-invasivo di varici ad alto rischio di sanguinamento pag. 36
Elton Dajti, Davide Festi

Steatosi non alcolica o dismetabolica? Implicazioni della riclassificazione pag. 38
Cristiana Bianco

Meningiti e ventricoliti post-neurochirurgiche nell'adulto: *keynotes* per un corretto approccio terapeutico pag. 42
Sergio Carbonara

Opzioni terapeutiche per Enterobacterales produttrici di New Delhi metallo-beta-lattamasi pag. 48
Giusy Tiseo, Marco Falcone

ReAd*files*

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO
N. 1 MARZO 2021 - ANNO XXII

ISSN 2612-2618

Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano n. 71 del 10 febbraio 2006
Poste Italiane Spa - Spedizione in Abbonamento Postale - 70% - LO/MI

DIRETTORE SCIENTIFICO
Adriano Lazzarin, Milano

COORDINAMENTO SCIENTIFICO
Area HIV Adriano Lazzarin, Milano
Area Epatiti Mario Rizzetto, Torino
Area Infezioni batteriche e fungine Mario Venditti, Roma

COMITATO DI REDAZIONE
S. Bonora, Torino; M. Borderi, Bologna; R. Bruno, Pavia; E. Bugianesi, Torino; A. Castagna, Milano; A. Di Biagio, Genova; S. Fagiuoli, Bergamo; M. Falcone, Pisa; M. Fasano, Bari; F. Franzetti, Busto Arsizio (VA); M. Giuliano, Roma; P. Lampertico, Milano; M. Lichtner, Latina; S. Lo Caputo, Foggia; G. Madeddu, Sassari; F. Maggiolo, Bergamo; G.C. Marchetti, Milano; A. Marzano, Torino; L. Meroni, Milano; L. Milazzo, Milano; G. Missale, Parma; S. Petta, Palermo; C. Pinnetti, Roma; D. Prati, Milano; M. Puoti, Milano; S. Rusconi, Legnano (MI); V. Svicher, Roma; C. Torti, Catanzaro; L.V. Valenti, Milano; M. Viganò, Milano

COMITATO SCIENTIFICO
A. Aghemo, Rozzano (MI); P. Andreone, Bologna; M. Andreoni, Roma; A. Andriulli, S.G. Rotondo (FG); M. Angelico, Roma; A. Antinori, Roma; S. Antinori, Milano; G. Antonelli, Roma; M. Brunetto, Pisa; S. Bruno, Rozzano (MI); L. Calza, Bologna; A.M. Cattelan, Padova; R. Cauda, Roma; M. Clementi, Milano; A. Craxì, Palermo; A. d'Arminio Monforte, Milano; G. De Socio, Perugia; G. Di Perri, Torino; M. Galli, Milano; G.B. Gaeta, Napoli; A. Gori, Milano; C. Giaquinto, Padova; G. Ippolito, Roma; C.M. Mastroianni, Roma; C. Mussini, Modena; G. Nunnari, Messina; C.F. Perno, Roma; N. Petrosillo, Roma; A. Picciotto, Genova; G. Raimondo, Messina; G. Rezza, Roma; G. Rizzardini, Milano; T. Santantonio, Foggia; G. Saracco, Torino; F. Starace, Modena; E. Tacconelli, Verona; G. Taliani, Roma; M. Tavio, Ancona; S. Vella, Roma; M. Zazzi, Siena; A.L. Zignego, Firenze

EDITORE
Effetti srl - Via G.B. Giorgini, 16 - 20151 Milano
www.readfiles.it - readfiles@effetti.it - Tel. 02 3343281 - Fax 02 38002105

Direttore Responsabile: F. Tacconi
Coordinamento Comitato di Redazione: A. Castagna, L. Meroni, S. Rusconi, L.V. Valenti
Coordinamento Redazionale: L. Annovazzi, A. Invernizzi, M. Luciani
Direzione grafica: F. Tacconi
Impaginazione: G. Mazzetti
Segreteria di Redazione: A. Nespolon, E. Valli
Stampa: Magicgraph srl, Busto Arsizio (VA)

© Effetti srl 2021 - Tutti i diritti di riproduzione, traduzione e adattamento parziale o totale, con qualunque mezzo, sono riservati.

Lettera dell'editore

Dopo 22 anni di pubblicazione, la nostra rivista continua a sorprendere: accanto ad una ampia diffusione, con 3000 copie cartacee distribuite sul territorio nazionale i dati 2020 dell'edizione digitale di **ReAd**files e dei suoi supplementi (Quaderni, Clinical Cases, Newsletter), così come dei Progetti Educazionali FAD raggiungibili attraverso il sito **www.readfiles.it**, non solo confermano il trend positivo registrato negli ultimi anni, ma mostrano addirittura nuovi primati con un aumento del 100% delle visite al sito rispetto all'anno precedente: un traguardo prestigioso che di per sé testimonia la validità e l'attualità del progetto editoriale.

Nel 2020 sono state registrate 73.209 singole visite, mentre nel 2019 queste erano state 36.653. Sempre nel 2020 sono state 118.808 le pagine visitate, 29.512 le pubblicazioni scaricate in pdf (con un aumento del 42%), la metà delle quali rappresentate dalla rivista, il 35% dai supplementi dei Quaderni e il 10% dai Clinical Cases. Il trend mensile di accesso risulta costante nel corso di tutto l'anno con una media di 6100 visite e 2000 file scaricati. Gli accessi per area geografica mostrano percentuali del 48% al Nord, del 26% al Centro e 26% al Sud.

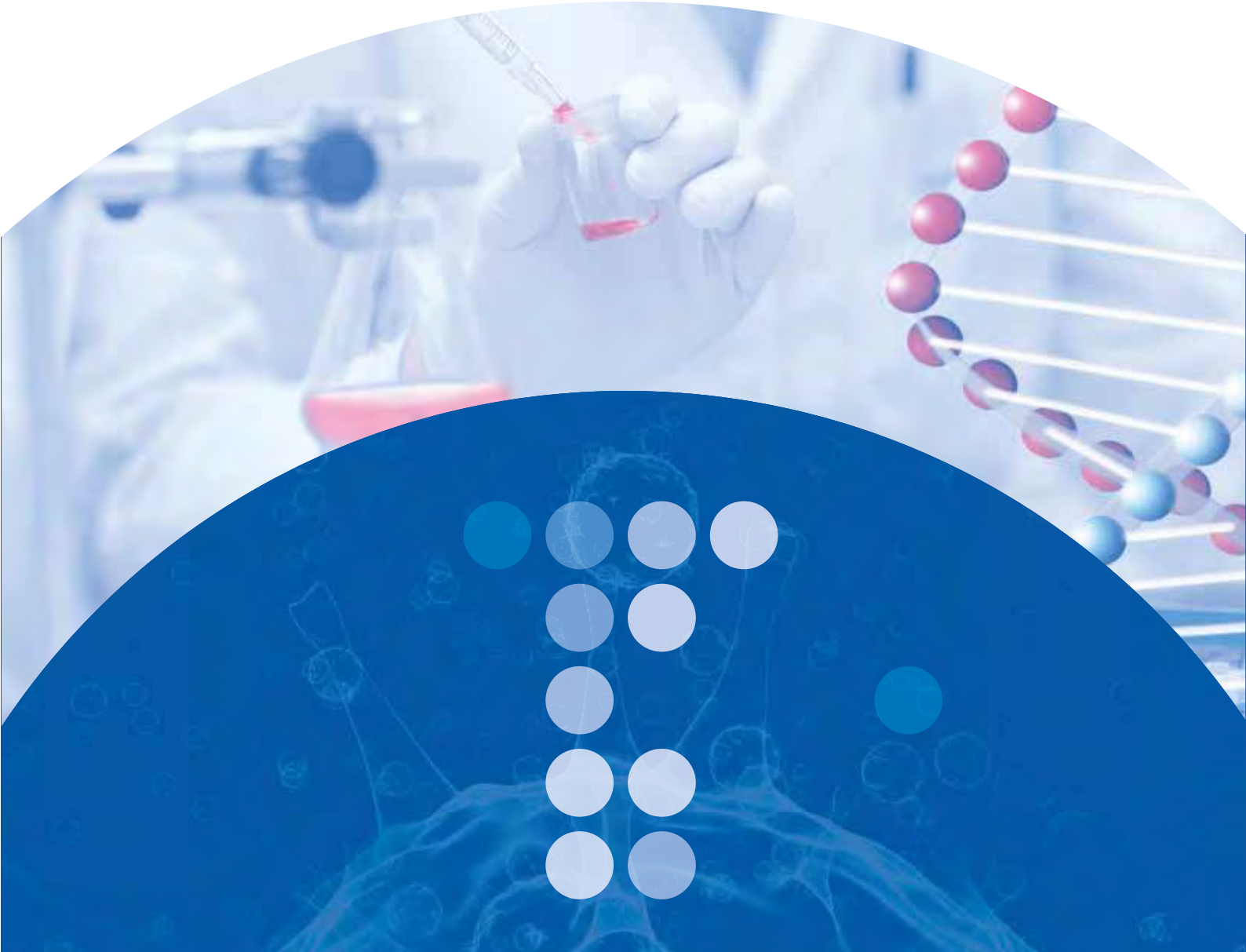
L'inizio del nuovo anno fa nascere anche altre riflessioni su ruolo e potenzialità di **ReAd**files in una area come quella della informazione di area biomedica che ha visto grandi e probabilmente irreversibili mutamenti causati dalla pandemia: dalla invasione di campo dei grandi network delle reti televisive e della carta stampata per quel che riguarda la cronaca degli eventi di maggiore attualità per arrivare alla dialettica scientifica egemonizzata da scoop e dibattiti per via telematica spesso al di fuori degli schemi tradizionali ai quali sono abituati i nostri lettori.

Leitmotif di "chiunque" di questi tempi è che si deve declinare la pandemia di COVID 19 in una opportunità di cambiamento per i prossimi anni: al nostro interno, a partire da questo numero, abbiamo apportato un restyling grafico completo della rivista e delle diverse sezioni, pur mantenendo la linea editoriale che ci contraddistingue da sempre, di valutazione e contestualizzazione in articoli ad ampio respiro dei lavori di maggiore attualità ed interesse a fini formativi oltre che informativi, nel segno di un cultura indipendente in questo campo delle malattie infettive in continua evoluzione. Una filosofia di "libertà dalla cronaca" che ci appare ancor più valida in un momento caratterizzato da una crescente rapidità di accesso alle notizie anche scientifiche e forse dalla mancanza in alcuni casi di pause di riflessione.

Buona lettura!
L'Editore

THERA technologies

Committed to making lives better through
Innovation, Agility & Tenacity



Our mission is to make a real difference to the lives of patients requiring specialised therapies including those living with HIV

Theratechnologies Europe Limited 4th Floor | 2 Hume Street | Dublin 2 | D02 DV24 | Ireland

IT-065-20210301-THERA-PRINTED-ADVERT-EN-V01-00 February 2021

RCT e guidelines: da COVID-19 a CAOS 2020

Adriano Lazzarin
Professore onorario di Malattie Infettive, Università Vita-Salute, Milano

La pandemia da SARS-CoV-2 ha provocato un universale e caotico cambiamento del modo di relazionarsi, spostarsi, lavorare, in poche parole vivere in tutto il mondo. Notevoli mutamenti sia politici che organizzativi nel campo del diritto alla salute e della organizzazione della offerta assistenziale e della sua sostenibilità sono stati inevitabili in questo drammatico 2020. I governi di tutto il mondo nell'emergenza hanno instaurato regimi di *governance* con il principale se non unico scopo di far fronte al micidiale attacco della pandemia da coronavirus. Oltre, purtroppo, a coloro che ne sono state vittime, i protagonisti principali sono stati gli operatori sanitari che sia in prima linea che negli *headquarters* hanno dovuto far fronte ad una terribile ondata epidemica con strutture inadeguate e strumenti di diagnosi e cura insufficienti. In uno scenario di pandemia globale per molti aspetti sconosciuto ed inaspettato anche dagli addetti ai lavori, non può che essere utile una riflessione sulla crisi che ha investito la *evidence based practice* per focalizzare l'attenzione su questo aspetto rilevante seppur particolare. Dalla identificazione di SARS-CoV-2 l'11 gennaio 2020 sono uscite circa 200 pubblicazioni indicizzate al giorno, per tacere del quotidiano bombardamento dei media in materia. La necessità di dare una risposta urgente a molteplici domande generate in diversi contesti, a partire dalle informazioni, ha messo a mio avviso in crisi l'impianto consolidato della *evidence based medicine*. La raccolta dei dati clinici dei primi ricoverati, per condividerla con altri, la pubblicazione delle più significative evidenze scientifiche, per applicarle nella pratica clinica il più rapidamente possibile sono state molto concitate e confuse. La loro analisi critica il più delle volte è stata fatta/interpretata senza le indispensabili nozioni di statistica medica che consentono di valutare i risultati pubblicati con competenza metodologica. I report dei dati clinici ottenuti da database finalizzati alla loro raccolta e da piattaforme di ricerca multicentriche sui grandi numeri di casistiche più omogenee hanno consentito successivamente di definire la storia naturale di COVID-19 con maggiore chiarezza. Il bisogno di cure immediate per

una malattia in alcuni casi a rapidissima progressione ha spinto ad usare in modo talvolta frettoloso, per uso compassionevole, off label, su singoli casi etc presidi terapeutici e farmaci già disponibili per altre indicazioni o in via di sperimentazione senza il supporto di studi clinici randomizzati o di RCT con criteri di inclusione e/o end points approssimativi. Disegni di studio che abbiano come driver i criteri di selezione dei pazienti in base alla conosciuta ipotesi eziopatogenetica (replicazione virale, risposta immunitaria ed infiammatoria, cytokinic storm, supporto respiratorio, cura delle complicanze) su casistiche ampie e ben caratterizzate si trovano pubblicati di rado. Il caotico, seppur giustificato, impiego di singoli farmaci o classi di farmaci per singoli casi e per casistiche più o meno omogenee con risultati non certo entusiasmanti sono l'inevitabile conseguenza delle urgenze della prima ora. In seguito sulla ondata epidemica, sono stati programmati e realizzati clinical trial che offrono risultati più solidi e trasferibili nella pratica clinica. Quanto premesso spiega il perché da diversi attori (istituzioni, società scientifiche, network, etc), in differenti aree geografiche e in tempi non allineati siano state pubblicate raccomandazioni, linee guida, vademecum, expert opinion talvolta discordanti e qualche volta ritrattate o corrette repentinamente. Certo anche e soprattutto per la mancanza di strumenti terapeutici efficaci in questo caso, il percorso abituale di realizzazione di indicazioni terapeutiche (RCT, iter regolatorio, clinical practice) in situazioni di reale emergenza come COVID-19 che richiedono risposte tempestive, ha mostrato tutti i propri limiti.

Fa da contraltare il fatto che, a meno di un anno di distanza dalla scoperta del virus, milioni di persone siano già state vaccinate con vaccini ottenuti con piattaforme vaccinali innovative: nel rispetto delle normative vigenti questa è una palese dimostrazione che laddove esistano gli schematismi metodologici (soprattutto i tempi!!) sono superabili senza inficiare la credibilità dei risultati.

Più complicato appare mantenere blindate le indicazioni previste dai programmi di vaccinazione degli Stati con le priorità ad oggi universalmente condivise: operatori sanitari, ultra ottantenni, popolazioni fragili, fasce di età. Una vaccinazione di massa di questa portata non è mai stata fatta e la urgenza di cercare di raggiungere il più rapidamente possibile l'immunità di gregge è evidente. Modulare un piano di interventi anche in base a variabili non incluse ed includibili nelle schede tecniche dei vaccini, come la disponibilità dei singoli vaccini, le facilities per vaccinare, l'andamento dei diversi focolai epidemici è imposto dalla drammaticità della situazione dalle notevoli differenze che caratterizzano i singoli programmi di vaccinazione. Alternative come aumentare la distanza tra la prima e la seconda dose e procrastinare la vaccinazione per coloro che hanno fatto la malattia da SARS-CoV-2 sono state praticate e saranno probabilmente inevitabili, non vanno viste con il pregiudizio del rigore metodologico ma nella prospettiva di ricavarne informazioni su praticabilità ed efficacia sullo spread epidemico che attualmente non abbiamo. Un enorme programma di investimenti sulla salute è necessario e deve tenere conto del fatto che oltre che a tamponare le carenze assistenziali della fase acuta della malattia, serve un rilevante salto di qualità negli strumenti di prevenzione e controllo dell'epidemia, soprattutto a livello del territorio.

Adriano Lazzarin

> "Le urgenze della prima fase pandemica hanno influenzato la raccolta dei dati clinici e le pubblicazioni, sono rari gli studi basati su una selezione dei pazienti in base ai criteri di eziopatogenesi di COVID-19"

MES e NextGenerationEU: salute, quale destino?

Davide Croce
Centro sull'Economia e il Management in Sanità e nel Sociale, LIUC Università Carlo Cattaneo, Castellanza (VA)

Il NextGenerationEU (spesso chiamato in Italia Recovery Fund) è uno strumento economico temporaneo di ripresa da 750 miliardi di euro che consentirà alla Commissione di ottenere fondi sul mercato dei capitali. Tale strumento contribuirà a riparare i danni economici e sociali immediati causati dalla pandemia di coronavirus, per creare un'Europa post COVID-19 più verde, digitale, resiliente e adeguata alle sfide presenti e future (Commissione Europea).

Alla sanità il Governo italiano destina 19,72 miliardi del NextGenerationEU, con riferimento all'assistenza di prossimità (7,9 miliardi di euro) ed alla digitalizzazione dei servizi (11,82 miliardi di euro). Tra gli obiettivi la realizzazione di una «casa della comunità» ogni 24.500 abitanti, strutture che dovranno diventare il punto di riferimento sanitario sul territorio, la realizzazione di 730 mini-ospedali entro il 2026 e l'ammodernamento del parco tecnologico ospedaliero con la digitalizzazione e l'arrivo del fascicolo sanitario elettronico. Si insiste sul concetto che l'assistenza è ospedaliera e si ripropone il modello perdente qualitativamente dei piccoli ospedali (che vanno chiusi per la loro pericolosità).

A confronto in Germania gli interventi riguardano le infrastrutture digitali, interne agli edifici e tra i diversi centri (Hub&Spoke), l'organizzazione dei processi e la comunicazione, la telemedicina, la robotica, l'Intelligenza artificiale (AI), i nuovi strumenti digitali e sensori, la sicurezza sia delle infrastrutture fisiche sia di cybersecurity nonché per lo scambio dati transfrontalieri (assente in Italia). In Francia la digitalizzazione prevede anche interventi socio-sanitari sul territorio, in particolare per la digitalizzazione delle RSA e di altri presidi locali.

Il MES, Meccanismo Europeo di Stabilità o Fondo salva-stati, è stato ed è al centro del dibattito politico ed economico. Il MES nacque nel 2010-2011 quando alcuni Paesi della Commissione Europea si trovarono sull'orlo del tracollo finanziario ed è una organizzazione internazionale costituita con un Trattato affiancato, ma non incluso, a quelli UE con un capitale di 700 miliardi di euro (l'Italia partecipa con il 18%), con prestiti concessi a fronte di una rigida condizionalità. La modifica temporanea al funzionamento del MES di Dicembre 2020, approvata dall'Italia, è il compromesso che prevede 240 miliardi di euro a tassi molto bassi (e con lunghe scadenze) per i governi maggiormente colpiti dal coronavirus, per un importo per singolo Paese che non eccedesse il 2% del loro PIL. Le condizionalità tradizionalmente legate ai prestiti

> "La futura disponibilità di fondi sanitari dovrebbe essere accompagnata da una politica di riorganizzazione strutturale che non è invece tra gli obiettivi"

BIKTARVY®▼

bictegravir 50 mg/emtricitabina 200 mg/
tenofovir alafenamide 25 mg cpr

Inquadrare il QR CODE
per accedere al Riassunto
delle Caratteristiche del Prodotto

Depositato presso AIFA in data 19/05/2020 – Cod. HIV/024

GILEAD

del MES vengono in questo caso fatte cadere, con l'unico vincolo legato all'utilizzo dei prestiti per spese sanitarie dirette o indirette, per circa 37 miliardi di euro concedibili all'Italia.

Se il primo strumento è in dirittura di arrivo il secondo deve essere accettato dal nostro Governo. Ne necessitiamo o è sufficiente il NextGenerationEU?

I perché di un necessario cambio di passo in sanità

La portata di un arrivo di fondi straordinari per la sanità dovrebbe essere accompagnata dalla risoluzione di nodi organizzativi strutturali. Ad esempio la medicina territoriale si basa su uno schema normato nel 1992, quando la demografia del nostro Paese era molto differente. La regolazione ospedaliera è addirittura più vecchia. Il sistema dei DRG è stato adottato nel 1996 senza un adeguamento alle particolarità italiane (noi ed il Portogallo siamo stati gli unici in Europa in tale comportamento) ed oggi riflettono nei rimborsi ai ricoveri la tecnica sanitaria degli USA nel 1980. La telemedicina viene sdoganata in questo periodo dopo 20 anni di mancata o parziale adozione.

In un Paese oggi diverso dalle condizioni degli esempi citati, con molti anziani con comorbidità, con anni di diminuzione di finanziamento tagliando i posti letti ospedalieri senza rinforzare l'assistenza territoriale, con una politica di programmazione di *turn over* del personale sanitario a dir poco ottusa, servirebbero nel contempo anche alcune modifiche strutturali che la politica in termini di programmazione sanitaria oggi non si pone come traguardo.

Ben venga la digitalizzazione e una struttura organizzativa sul territorio che però non dovrebbe copiare *in deminutio* quella ospedaliera: tuttavia sono strumenti che inseriti in un contesto regolatorio vecchio non soddisferà la necessità della sanità del futuro. Ad esempio cure complesse come quelle per la CAR-T mal si adattano ad una struttura organizzativa nata con la legge del 1968.

Le conseguenze prevedibili di questi finanziamenti a pioggia senza il necessario adeguamento del substrato normativo sono facilmente interpretabili: efficacia scarsa e inferiore all'atteso e fortemente dipendente dalla Regione o Provincia autonoma di applicazione.

In conclusione posso dire che i finanziamenti senza una strategia e una visione politica chiara rischiano di essere inutili, con la speranza di sbagliare previsione.

Oggi il nuovo Governo ha deciso di modificare lo schema previsto dal Conte II e siamo in attesa delle nuove proposte.

Davide Croce

> "Digitalizzazione e strutturazione su base territoriale, se inserite in un contesto regolatorio obsoleto, non risponderanno ai bisogni futuri"

COVID-19 in HIV: patogenesi e implicazioni prognostico-terapeutiche

Antonella d'Arminio Monforte
Dipartimento di Scienze della Salute, ASST Santi Paolo e Carlo, Università di Milano

La malattia COVID-19 è sostenuta dal virus SARS-CoV-2 e mostra ampia variabilità clinica: nella maggior parte dei casi (80%), i soggetti presentano forme paucisintomatiche, caratterizzate da febbre, tosse e malessere generale; nella restante percentuale di casi (20%), possono presentare polmonite con lo sviluppo di grave insufficienza respiratoria (5%) (1). La malattia si trasmette principalmente tramite *droplet*, il che facilita la trasmissione interumana diretta in ambienti chiusi e con contatti ripetuti con persone infette, quali ospedali e case di riposo. Il virus può sopravvivere alcune ore su superfici inerti, ma non è noto il contributo di tale modalità di trasmissione al diffondersi della epidemia.

Dati immunologici

Dal punto di vista immunologico, diversi studi hanno documentato lo sviluppo di anticorpi anti-SARS-CoV-2 di classe IgM, IgG e IgA nella quasi totalità dei soggetti infetti (2). Inoltre, anticorpi neutralizzanti sembrano comparire nei giorni successivi all'infezione (2). Benché la cinetica iniziale della risposta anticorpale sia piuttosto ben definita, con il verificarsi della sieroconversione nella maggioranza di soggetti affetti da COVID-19 fra il settimo e il quattordicesimo giorno dalle manifestazioni cliniche (3), meno chiara appare la durata degli anticorpi in circolo in seguito alla guarigione virologica. In particolare, due recenti studi hanno dimostrato la ridotta persistenza di anticorpi in soggetti presentanti forme paucisintomatiche (4); dal momento che il titolo anticorpale correla con l'attività antivirale, è possibile che l'immunità umorale nei confronti di SARS-CoV-2 in soggetti con manifestazioni cliniche lievi/moderate non sia durevole (4). Un altro importate aspetto della risposta immunitaria a SARS-CoV-2 è relativo alla risposta cellulo-mediata. I linfociti T rivestono infatti un ruolo cruciale nelle infezioni virali: le cellule T CD4+ forniscono *help* (aiuto) ai linfociti B per la produzione anticorpale ed orchestrano la risposta di altre cellule del sistema immunitario; le cellule T CD8+, invece, sono deputate all'eliminazione di cellule infette per ridurre il carico virale. Studi di letteratura hanno dimostrato un diverso fenotipo T-cellulare a seconda della gravità delle manifestazioni cliniche: soggetti con COVID-19 grave sembrano presentare un assetto attivato ed esausto, con ridotte polifunzionalità e citotossicità; al contrario, soggetti convalescenti appaiono presentare, da un lato, una ridotta espressione di marcatori inibitori e dall'altro, livelli più elevati di molecole effettrici, quali granzima e perforina (5).

Fino a nuove evidenze sulla prognosi di COVID-19 relativa alla presenza di HIV, va posta una maggiore attenzione negli HIV-positivi specie se gravemente immunodepressi

Gravità di malattia negli HIV-positivi

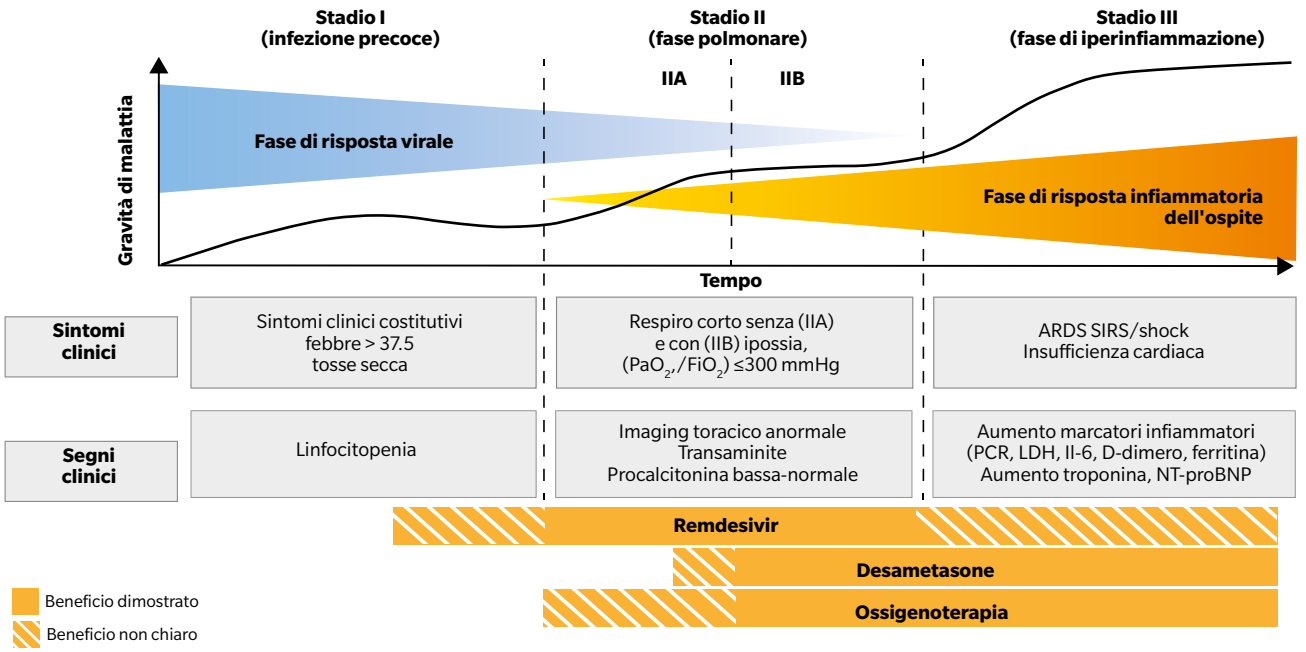
Non è a tutt'oggi noto se i soggetti HIV-positivi che contraggono l'infezione da SARS-CoV-2 presentano una malattia più grave/più prolungata dei soggetti HIV-negativi.

A favore di una maggior gravità alcune osservazioni:

- le persone HIV-positive (specie se con bassi CD4 e elevata carica virale) sono immunodepresse, fattore di rischio per ARDS e infezioni virali. Per contro, l'immunosoppressione per se non è chiaramente associata a SARS-CoV-2
- le persone HIV-positive presentano con maggior frequenza comorbidità associate a forme gravi di COVID-19: malattie cardio-vascolari, BPCO, patologie croniche degenerative, tabagismo
- le persone con HIV sono più frequentemente socialmente disagiate e vivono in situazioni di maggior precarietà.

A favore di un decorso più benigno sono invece le osservazioni che alcuni antiretrovirali (tenofovir, lopinavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir) possano avere una azione antivirale nei confronti di SARS-CoV-2. Il

FIG. 1 Stima dei benefici delle terapie anti-COVID-19 sui diversi stadi della patologia



Soddiqi HS et al, J Heart Transplant 2020, 39: 45

Gli antivirali sono utili nel primo stadio, quando non è ancora attivata la risposta immune, prima della 'tempesta citochinica', in cui gli immunomodulanti/immunosoppressori possono spegnere l'infiammazione sostenuta da citochine pro-infiammatorie, responsabili del danno d'organo

più utilizzato all'esordio della epidemia da COVID-19 è stato lopinavir, noto antiretrovirale che inibisce la proteasi virale di HIV. In combinazione con ritonavir ha dimostrato efficacia nei confronti di SARS (6). Le evidenze cliniche tuttavia rimangono limitate. L'efficacia clinica e virologica di LPV/r è suggerita da casi aneddotici (7). Recentemente però è stato pubblicato uno studio randomizzato in pazienti con COVID-19 (8) che non ha dimostrato una efficacia di lopinavir/r rispetto allo standard of care; sono inoltre state evidenziate frequenti interruzioni per effetti collaterali avversi. Di fatto, anche a causa dell'introduzione in commercio di remdesivir, antivirale ad azione anti-SARS-CoV-2, l'utilizzo di lopinavir si è praticamente azzerato.

Quando trattare

La tempistica del trattamento è cruciale in caso di COVID-19.

Remdesivir, come altri antivirali esplica un'azione antivirale e quindi può essere efficace solo nella prima fase della malattia, quando non è ancora attivata la risposta immune, prima della cosiddetta 'tempesta citochinica', fase in cui non servono più antivirali ma immunomodulanti/immunosoppressori in grado di spegnere l'infiammazione sostenuta da citochine pro-infiammatorie, responsabili del danno d'organo (**Figura 1**).

Prognosi di COVID-19

Sono in parte contrastanti i risultati degli studi clinici osservazionali o caso-controllo sulla possibile diversa prognosi di COVID-19 in relazione alla positività per HIV. Un ampio studio osservazionale su 50000 pazienti in USA ha dimostrato un aumento dell'80% del rischio di morte in soggetti HIV-positivi con COVID-19 rispetto agli HIV-negativi, ma tale aumentato rischio perde di significatività dopo aggiustamento per numero di comorbidità (9). Uno studio su pazienti HIV-positivi ospedalizzati in New York con COVID-19 e 90 controlli HIV-negativi appaiati per età, sesso ed etnia, non ha mostrato differenze di gravità e outcome in relazione alla positività per HIV (10). Infine, il DHHS dichiara che, pur in presenza di dati limitati, non c'è evidenza di un diverso decorso di COVID-19 in relazione ad HIV. La presenza di comorbidità (cardiovascolare, polmonare) aumenta anche negli HIV-positivi il rischio di morte. Fino a nuove evidenze, occorre quindi una attenzione maggiore negli HIV-positivi specie se gravemente immunodepressi (11).

1. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020; 395(10229): 1054-62.
2. Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings MDT, et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: antibody kinetics, correlates of protection, and association of antibody responses with severity of disease. medRxiv 2020.
3. Haveri A, Smura T, Kuivanen S, et al. Serological and molecular findings during SARS-CoV-2 infection: the first case study in Finland, January to February 2020. Euro Surveill 2020; 25(11).
4. Ibarrondo FJ. Rapid Decay of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild. Covid-19. New England Journal of Medicine, 2020;383(11):e74.
5. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. J Clin Invest 2020; 130(5): 2620-9.
6. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. HKU/UCH SARS Study Group. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. Thorax 2004;59(3):252-6.
7. Lim J, Jeon S, Shin HY, Kim MJ, Seong YM, Lee WJ, et al.. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. J Korean Med Sci. 2020;35(6):e79.
8. Cao B, et al Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMoa2001282. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 32187464.
9. Hadi YB, Naqvi SFZ, Kupec JT, Sarwari AR. Characteristics and outcomes of COVID-19 in patients with HIV: a multicentre research network study. AIDS, 2020;34(13):F3-F8.
10. Stoeckle K, Johnston CD, Jannat-Khah D et al. COVID-19 in Hospitalized Adults With HIV. Open Forum Infectious Diseases. Infect Dis. 2020;7(8): ofoa327
11. DHHS. Interim Guidance for COVID-19 and Persons with HIV Guidance for all Persons with HIV. (Last updated June, 19, 2020).

Gli anticorpi neutralizzanti nella prevenzione dell'infezione da HIV-1

Antonella Castagna
Divisione di Malattie Infettive, IRCCS Ospedale San Raffaele, Università Vita-Salute, Milano

L'utilizzo nella prevenzione dell'infezione da HIV-1 di anticorpi monoclonali neutralizzanti (*broadly neutralizing antibodies*, bNAbs), diretti contro singoli epitopi conservati dell'envelope virale di ceppi virali multipli, è oggetto da molti anni di studi intensi e dai risultati controversi: è emerso chiaramente che anche nel campo della prevenzione l'approccio più lungimirante dovrà prevedere l'impiego di una combinazione di bNAbs (1).
In quest'ottica nell'ultimo decennio l'avanzamento tecnologico ha portato alla selezione di bNAbs di nuova generazione potenti, ben tollerati, con un'emivita più lunga e alla costruzione di anticorpi bispecifici (BsAb) e trispecifici (TsAB) già in sperimentazione nell'uomo (2). L'obiettivo generale del coinvolgimento di epitopi multipli è quello di aumentare potenza e ampiezza della attività neutralizzante, minimizzare l'emergenza di resistenza virale e ingaggiare più efficacemente il sistema immune nella "clearance" di cellule eventualmente infette da HIV-1: ne sono esempi l'anticorpo trispecifico PGT121, VRC07-523LS, PGDM 1400 (3) e l'anticorpo bispecifico 10E8.4/iMab (4): 10E8 ha come target la MPER (*membrane-proximal external region*) di gp41 combinato con l'anticorpo monoclonale ibalizumab, diretto contro il secondo dominio del recettore CD4 (**Figura 1**).

VRC01 e i risultati degli studi AMP

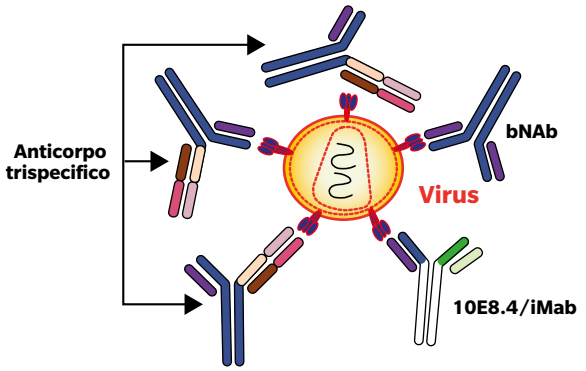
Nel frattempo, gli studi di prevenzione in monoterapia, con anticorpi di classe VRC01, che hanno come target il sito di legame della gp120 con il recettore CD4, hanno portato a nuove acquisizioni utili. In studi di fase I VRC01 ha dimostrato un profilo di sicurezza favorevole sia nella somministrazione sottocutanea singola e ripetuta che nella somministrazione endovenosa, con un'emivita di circa 15-17 giorni (5). L'inserimento della mutazione LS (M428L e N4344S) nel dominio FC di diversi bNAbs ha determinato un aumento significativo dell'emivita senza compromettere la capacità di legame con l'antigene: negli studi di fase I con VRC01LS sono state osservate concentrazioni elevate (>10 microgrammi/mL) per oltre 24 settimane (6). Infine gli studi di fase I con VRC07-523LS, bNab ingegnerizzato di seconda generazione, hanno documentato un'emivita di 33-38 giorni con un'attività neutralizzante ancora più elevata (7).

Utili le acquisizioni degli studi di prevenzione in monoterapia con anticorpi di classe VRC01, che hanno come target il sito di legame della gp120 con il recettore CD4

Uno degli elementi di ostacolo alla implementazione delle strategie di prevenzione con bNAbs è rappresentato dal fatto che, sebbene la somministrazione passiva di anticorpi neutralizzanti abbia chiaramente prevenuto nei modelli animali l'acquisizione di SHIV, non conosciamo fino ad oggi le concentrazioni di bNAb plasmatiche, mucosali e tessutali necessarie ad impedire all'uomo di contrarre l'infezione da HIV.

In questi giorni sono stati tuttavia resi pubblici (8) i risultati degli studi di fase IIB, multicentrici, randomizzati, paralleli, AMP (*Antibody Mediated Prevention*) in corso: HVTN 703/HPTN 081 che ha arruolato 1984 donne nell'Africa

FIG. 1 Neutralizzazione di HIV mediante l'utilizzo di bNAb, 10E8.4/iMab, bNAbs trispecifici



Adattato da Promsote W et al. BioDrugs 2020

Juluca▼
dolutegravir/rilpivirina

Consulta il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto allegato alla rivista o attraverso il QR code

JULUCA è indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) negli adulti in soppressione virologica (HIV-1 RNA <50 copie/mL), in un regime antiretrovirale stabile da almeno sei mesi, con nessuna storia di fallimento virologico e con nessuna resistenza nota o sospetta a qualsiasi inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa o inibitore dell'integrasi.[1]

1. Juluca. Riassunto delle caratteristiche di prodotto

Juluca (dolutegravir/rilpivirina) 50mg/25mg; Flacone da 30 compresse rivestite con film
Classe di rimborsabilità: H
Prezzo al Pubblico: € 1.308,11*
Regime di dispensazione: medicinale soggetto a prescrizione limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - infettivologi (RNRL);

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

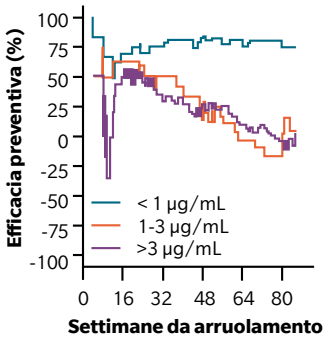
Si sottolinea l'importanza di segnalare tutte le sospette reazioni avverse ad un medicinale/vaccino.
Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco:
https://www.aifa.gov.it/web/guest/content/segnalazioni-reazioni-avverse

ViiV Healthcare Srl, Via dell'Agricoltura 7, 37135 Verona - Italy
© 2020 ViiV Healthcare group of companies. All right reserved.
Trademarkes are owned by or licensed to ViiV Healthcare group of companies
PM-IT-DGR-ADVT-190002 - Depositato presso AIFA in data 29/11/2019.

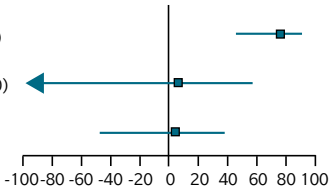
ViiV Healthcare

FIG. 2 Gli studi AMP: IC_{80} di VRC01 è un parametro predittivo indipendente di efficacia della prevenzione

VRC01 dati aggregati vs controlli



Categoria di IC_{80} prespecificata	Braccio di trattamento	N° casi di HIV	PY	Tasso ogni 100 anni-paziente	Efficacia preventiva (95% CI)
< 1 µg/mL	Controlli	19	2203	0.86	
	VRC01 aggregati	9	4427	0.20	75.4 (45.5 - 88.9)
1-3 µg/mL	Controlli	10	2203	0.45	
	VRC01 aggregati	19	4427	0.43	4.2 (-108.7 - 56.0)
> 3 µg/mL	Controlli	35	2203	1.59	
	VRC01 aggregati	70	4427	1.58	3.3 (-48.0 - 36.8)



Adattato da Corey L. HIVR4P 2021. Abstr HY01.01LB

L'infusione di VRC01 ha ridotto del 75% il rischio di acquisire nuove infezioni da HIV-1 trasmesse per via sessuale, sostenute da varianti virali "sensibili" all'azione neutralizzante

subsahariana e HVTN 704/HPTN 085 che ha arruolato 2699 MSM in diversi paesi del mondo (USA, Brasile, Perù, Svizzera). Il disegno dello studio è similare: i volontari sono stati randomizzati a ricevere un'infusione ev di VRC01 10mg/kg o 30 mg/kg o placebo, ripetuta ogni 8 settimane per un totale di 10 infusioni. L'obiettivo primario è composito e include la valutazione del profilo di sicurezza e immunogenicità di questo bNAb e l'incidenza delle nuove infezioni da HIV-1 nei due gruppi di trattamento. Nell'analisi combinata dei due studi si è osservata una riduzione pari al 19% del numero di nuove infezioni nel gruppo trattato rispetto al gruppo placebo (26% in HTVN 704 e 8.8% in HTVN 073).

La riduzione, statisticamente non significativa e clinicamente deludente, è in parte da attribuire a uno sbilanciamento nel disegno degli studi: la frequenza di varianti virali neutralizzabili da VRC01 è infatti risultata nettamente inferiore a quanto ipotizzato nel disegno dello studio (60-70%) e pari a circa un 30%. Gli studi AMP costituiscono tuttavia un importante passo avanti. Il dato più interessante è che è stato documentato chiaramente per la prima volta che la suscettibilità *in vitro* dell'isolato virale a VRC01 è un forte predittore dell'efficacia della prevenzione, indipendentemente dal genere e dal sottotipo virale (9).

La potenza di un bNAb è misurata dal titolo anticorpale, vale a dire dalla concentrazione plasmatica necessaria a ridurre l'infettività di una determinata variante virale dell'80% (IC_{80}).

Ebbene, negli studi AMP l'infusione di VRC01 si è dimostrata efficace nel ridurre del 75% il rischio di acquisire nuove infezioni da HIV-1 trasmesse per via sessuale, sostenute da varianti virali "sensibili" all'azione neutralizzante di VRC01 (**Figura 2**). In presenza di una IC_{80} < 1 microgrammo/mL il numero delle nuove infezioni è risultato significativamente inferiore rispetto al gruppo trattato con placebo (9/4427 vs 19/2203). L'IC_{80} di VRC01, determinata con il saggio di neutralizzazione TMZ può quindi oggi essere considerata un marcatore predittivo dell'efficacia *in vivo* di questo bNAb nella prevenzione dell'infezione da HIV.

È un primo passo importante anche nell'informare il disegno di studi vaccinali volti ad indurre nell'uomo la produzione di anticorpi neutralizzanti.

1. Mahomed S, Garrett N, Baxter C et al. Clinical trials of Broadly Neutralizing Monoclonal Antibodies for Human Immunodeficiency virus prevention: a Review. J Infect Dis 2020; XX: 1-11.
2. Promsote W, Demouth ME, Almasri CG et al. Anti-HIV-1 antibodies: an update. BioDrugs 2020; 34: 121-132.
3. NCT03721510: a phase 1/2° study of PGT121, VRC07-523LS and PDGM1400 monoclonal antibodies in HIV-uninfected and HIV-infected adults. NCT03875209: 10E8.4/iMab bispecific antibody in HIV-uninfected and HIV-infected adults.
4. Ledgerwood J, Coates E, Yamshchikow G et al. Safety, pharmacokinetics and neutralization of the broadly neutralizing HIv-1 human monoclonal antibody VRC01 in healthy adults. Clin Exp Immunol 2015; 182-289-301.
5. Gaudinski MR, Coates EE, Houser KV, et al. Safety and pharmacokinetics of the FC-modified HIV-1 human monoclonal antibody VRC01LS: a phase 1 open-label clinical trial in healthy adults. Plos Med 2018; 15: e1002493.
6. Gaudinski MR, Houser KV, Doria-Rose NA et al. Safety and pharmacokinetics of broadly neutralising human monoclonal antibody VRC07-523LS in healthy adults: a phase 1 dose-escalation clinical trial. Lancet HIV 2019; 6: e667-79.
7. Corey L et al.The AMP Studies: Phase 2b Proof-of-concept Trials Designed to test the Efficacy of VRC01 Antibody to prevent HIV acquisition. HIV Research for Prevention (HIVR4P) virtual conference. AbstracT HY01.01Lb, 2021 Y.
8. Huang Y, Naiddo L, Zhang L et al. Pharmacokinetics and predicted neutralizations coverage of VRC01 In HIV-uninfected participants of the Antibody Mediated Prevention (AMP) trials.EBiomedicine 2021. ;64:103203. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.103203.

La gestione attuale del paziente con infezione da HIV: focus su immigrati e donne

Giancarlo Orofino
Malattie Infettive e Tropicali, Ospedale Amedeo di Savoia, Torino

I dati epidemiologici sull'andamento della infezione da HIV in Italia (1) evidenziano come il 25% circa dei soggetti sia rappresentato da donne e come gli stranieri costituiscano ormai quasi 1/3 delle nuove infezioni.
I due dati in parte si sovrappongono, perché la stragrande maggioranza delle donne che scopre di avere la infezione da HIV è straniera (**Tabella 1** e **Figura 1**).
Donne e stranieri (immigrati) sono due popolazioni su cui porre molta attenzione, *in primis* per le loro peculiarità sociali e culturali, che le espongono a situazioni di fragilità rispetto alla salute (difficoltà di accesso alle cure, sia primarie che specialistiche, scarsa attitudine a cambiamenti di stili di vita), amplificate da situazioni di emergenza come quella della pandemia da COVID-19 (2).

L'emergenza pandemica ha amplificato la condizione di fragilità di alcuni gruppi di persone che vivono con HIV

Dal punto di vista terapeutico le linee guida italiane, nella loro versione più recente (2017), sottolineano da una parte l'importanza di adottare regimi semplici (single tablet regimen o STR), per favorire al massimo l'aderenza (il cui

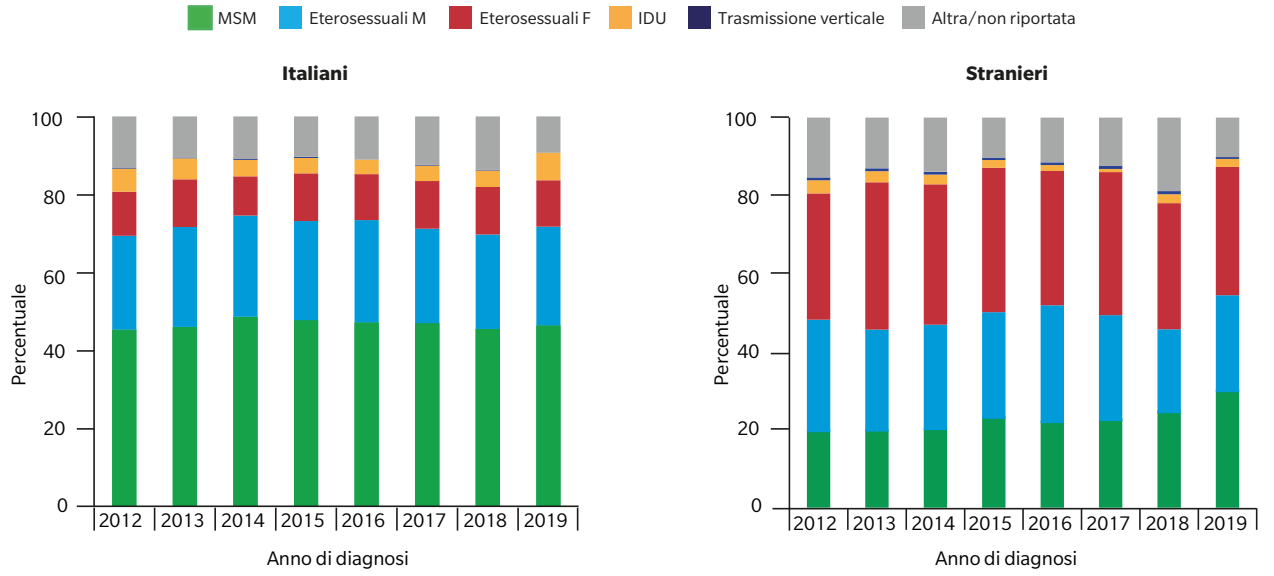
TAB. 1 Numero di nuove diagnosi di infezione da HIV per Regione di segnalazione e incidenza per anno di diagnosi (2019)

	Italiani		Stranieri		Casi con nazionalità riportata	Casi con nazionalità non riportata	Totale
Regione	n.	% riga *	n.	% riga *	n.	n.	n.
Piemonte	91	74,0	32	26,0	123	0	123
Valle d'Aosta	5	62,5	3	37,5	8	0	8
Liguria	46	63,9	26	36,1	72	0	72
Lombardia	461	84,7	83	15,3	544	0	544
Provincia Autonoma di Trento	19	63,3	11	36,7	30	0	30
Provincia Autonoma di Bolzano	7	100,0	0	0,0	7	0	7
Veneto	226	78,5	62	21,5	288	2	290
Friuli Venezia Giulia	26	63,4	15	36,6	41	0	41
Emilia-Romagna	150	64,9	81	35,1	231	0	231
Totale Regioni Nord	1.031	76,7	313	23,3	1.344	2	1.346
Toscana	99	63,9	56	36,1	155	0	155
Umbria	19	50,0	19	50,0	38	0	38
Marche	40	71,4	16	28,6	56	0	56
Lazio	258	72,5	98	27,5	356	0	356
Totale Regioni Centro	416	68,8	189	31,2	605	0,0	605
Abruzzo	26	78,8	7	21,2	33	0	33
Molise	5	71,4	2	28,6	7	0	7
Campania	91	66,4	46	33,6	137	10	147
Puglia	132	82,5	28	17,5	160	0	160
Basilicata	4	50,0	4	50,0	8	0	8
Calabria	4	100,0	0	0,0	4	0	4
Sicilia	155	79,5	40	20,5	195	0	195
Sardegna	20	76,9	6	23,1	26	0	26
Totale Regioni Sud e Isole	437	76,7	133	23,3	570	10	580
Totale Italia	1.884	74,8	635	25,2	2.519	12	2.531

(*) Calcolata sul totale dei dati disponibili per nazionalità

Notiziario Istituto Sup. Sanità 2020; 33: num. 11

FIG. 1 Distribuzione percentuale delle nuove diagnosi di infezione da HIV per nazionalità, modalità di trasmissione e anno di diagnosi (2012-2019)



Notiziario Istituto Sup. Sanità 2020; 33: num. 11

Le donne rappresentano il 25% delle persone con HIV in Italia e sono nella maggior parte straniere: una problematica emergente è il *weight gain*, particolarmente evidente nelle pazienti di origine africana

non rispetto costituisce una delle vulnerabilità di entrambi i gruppi) e dall'altra la genitorialità (gravidanza). Non tutti i farmaci antiretrovirali normalmente utilizzati nella pratica clinica hanno la indicazione di utilizzo per la donna gravida o che entra in un progetto di maternità. Inoltre, molti immigrati mantengono un forte legame con il proprio Paese di origine, il che implica un saltuario ritorno in patria, con il possibile rischio di andare in carenza di farmaco antiretrovirale se il periodo di soggiorno dovesse prolungarsi, per qualsiasi motivo (emergenza COVID-19 compresa), oltre il previsto.

L'esperienza torinese

Dei 1200 pazienti con infezione da HIV seguiti presso l'ambulatorio della S.C. di Malattie Infettive e Tropicali della ASL Città di Torino, le donne rappresentano il 21% e di esse il 35% circa sono straniere. La percentuale di immigrati scende al 12% nella popolazione maschile. Una problematica emergente è rappresentata dall'aumento di peso corporeo, con tutte le implicazioni sulla qualità della salute che esso comporta, che sembra essere particolarmente evidente nelle donne di origine africana.

Il nostro gruppo CISAI era stato tra i primi a descrivere questo fenomeno (3) ed attualmente le osservazioni cliniche che via via si sono accumulate nel tempo portano ad identificare il binomio FTC/TAF + inibitore dell'integrasi (INSTI, *INtegrase Strand Transfer Inhibitor*) come quello a maggior rischio di indurre *weight gain*, sia nei pazienti naive (4) che in coloro che passano a terapie di seconda o successiva linea (5).

È chiaro che la pandemia, per la sedentarietà che i vari *lockdown* hanno imposto, accompagnata da un maggior introito calorico, ha costituito un fattore confondente importante. Sta emergendo tuttavia come anche farmaci così performanti come quelli della classe degli INSTI mostrano dei possibili limiti, soprattutto nell'ambito della triterapia basata sul TAF come componente del *backbone* (**Figura 2**).

Inoltre, nella esperienza del nostro Centro, si è osservato come le donne siano a maggior rischio di eventi avversi di tipo neuropsichiatrico INSTI-correlati.

Proprio recentemente è stato osservato il caso di una donna nigeriana di 41 anni che, passata, in situazione di soppressione virologica prolungata e di buona aderenza, da BIC/FTC/TAF a DTG/3TC per ragioni di semplificazione, ha avuto un netto peggioramento della propria qualità del sonno, già in parte penalizzata da BIC/FTC/TAF, con comparsa di veri e propri incubi. La sostituzione della componente INSTI con un farmaco della classe degli inibitori della proteasi (PI) ha portato alla completa risoluzione di tale sintomatologia invalidante.

Symtuza®
In pazienti con HIV-1
naïve e ART-*experienced*[1]

Symtuza®
(darunavir/cobicistat/emtricitabina/
tenofovir alafenamide)
800mg/150mg/200mg/10mg

GO FAR!

SYMTUZA®: UN IMPORTANTE PASSO PER UNA TERAPIA ANTIRETROVIRALE PIÙ SEMPLICE PER TUTTI E OVUNQUE.[2]

Depositato presso AIFA in data 30/03/2020 - Distribuito unitamente a RCP di Symtuza® comprensivo di classe, prezzo e regime di fornitura - Codice IMR: CP-142598

Classe di rimborsabilità: H.

Classificazione ai fini della fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - infettivologo (RNRL).

SYMTUZA® 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg - 30 compresse rivestite con film - Flacone HDPE– A.I.C. n. 045660014/E.

Prezzo al pubblico: € 1.650,93.*

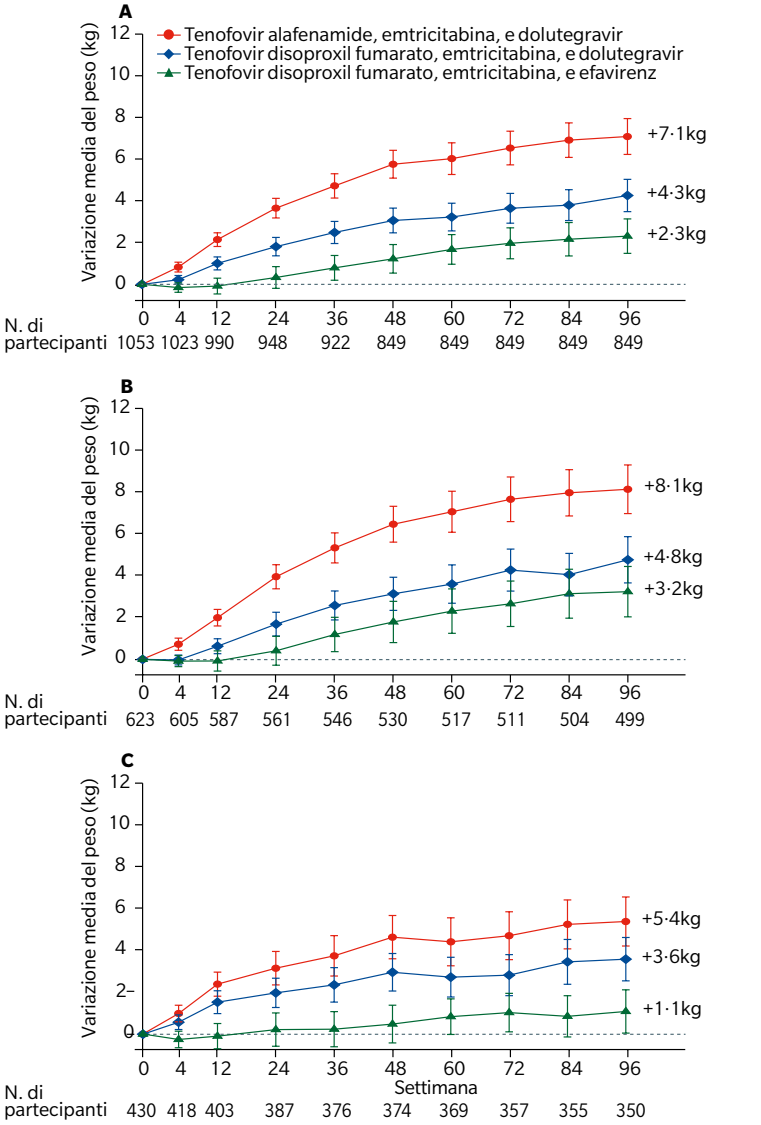
*Sono fatte salve eventuali riduzioni e/o modifiche imposte dall'Autorità Sanitaria competente.

Bibliografia
1. Symtuza®, Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. 2. Negredo E, Clotet B. Expert Opin Pharmacother 2018; 19 (8): 929-34.

indHIViduality

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Johnson & Johnson

FIG. 2 Studio ADVANCE: variazione del peso corporeo nel tempo in tutti i partecipanti (A), nelle donne (B) e negli uomini (C)



Venter WDF et al. Lancet HIV 2020

È in corso un'analisi di tipo metabolico per valutare se lo *switch* a PI o NNRTI possa invertire la progressione del *weight gain* nei soggetti in terapia con INSTI

Come scegliere la terapia nei pazienti complessi

Per le donne e gli immigrati, pertanto, alla luce delle considerazioni sovra esposte, il concetto di terapia personalizzata è quanto mai da perseguire. Se la strategia basata sui regimi STR è di gran lunga da preferire, anche per la facilità di assunzione in contesti di comunità, di gruppo o di etnia, in cui si debba e si voglia assolutamente difendere la propria privacy, non tutte le STR sono uguali. A parte quelle legate agli obblighi di assunzione con il cibo, la tollerabilità, la barriera genetica (intesa come *forgiveness*), la sicurezza e il potenziale di induzione di lipoaccumulo devono orientare le scelte. Nella casistica del nostro centro, il 23% delle donne (su di un totale di 228) assume una ART che contiene l'inibitore delle proteasi darunavir. Sono in corso valutazioni di tipo metabolico longitudinali (semplici misurazioni antropometriche) per capire da una parte se questo gruppo sia protetto o meno dall'aumento di peso e dall'altra se eventuali *switch* terapeutici verso PI o NNRTI (inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa) possano costituire un aiuto nell'invertire la progressione di aumento di peso in soggetti con ART a base di INSTI, che costituiscono comunque i farmaci di riferimento per la costruzione della ART.

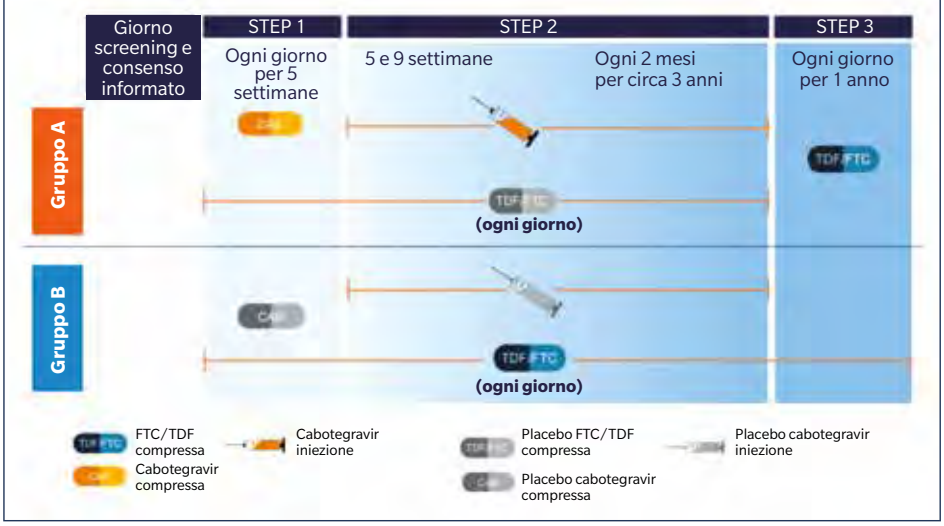
1. Notiziario dell' Istituto Sup. Sanità, vol. 33, num. 11, nov 2020.
2. Quiros-Roldan E, Magro P, Carriero C, Consequences of the COVID-19 pandemic on the continuum of care in a cohort of people living with HIV followed in a single center of Northern Italy. AIDS Res Ther. 2020;17(1):59.
3. Taramasso L, Ricci E, Menzaghi B, Orofino G, et al. CISAI Study Group Weight Gain: A Possible Side Effect of All Antiretrovirals Open Forum Infect Dis. 2017 Nov 3;4(4):eCollection 2017.
4. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, et al. Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials. Clin Infect Dis. 2020;71(6):1379-1389.
5. Lake JE, Wu K, Bares SH, et al.. Risk Factors for Weight Gain Following Switch to Integrase Inhibitor-Based Antiretroviral Therapy. Clin Infect Dis. 2020;71(9):e471-e477.

Gli studi HPTN 083 e 084

Stefano Bonora
Malattie Infettive, Università di Torino

Lo standard della profilassi pre-esposizione (PrEP) dell'infezione da HIV è considerata l'assunzione per via orale dell'associazione FTC/TDF, con diverse possibili posologie in funzione delle abitudini e necessità della persona (1). Una problematica di fondo, emersa in molti studi precedenti, è rappresentata dai limiti di efficacia legati alla compliance (2). La diponibilità di regimi *long-acting* ha suggerito la possibilità di un loro impiego nella profilassi dell'infezione da HIV, in particolare nell'ambito della PrEP, con il vantaggio teorico combinato della facilità di somministrazione periodica e dell'azione profilattica continuativa (3).
Cabotegravir (CAB) è il primo inibitore della integrasi sviluppato specificamente come farmaco *long-acting*. In parallelo all'utilizzo terapeutico in associazione con rilpivirina, ne è stato recentemente valutato il possibile utilizzo come strategia di prevenzione (4).
Lo studio randomizzato e in doppio cieco HIV Prevention Trials Network (HPTN) 083, che ha coinvolto dal 2016 circa 4.600 partecipanti da oltre 40 siti in Nord e Sud America, Asia, e Africa, è uno dei primi studi clinici in assoluto che mette a confronto due diversi approcci di PrEP (5).

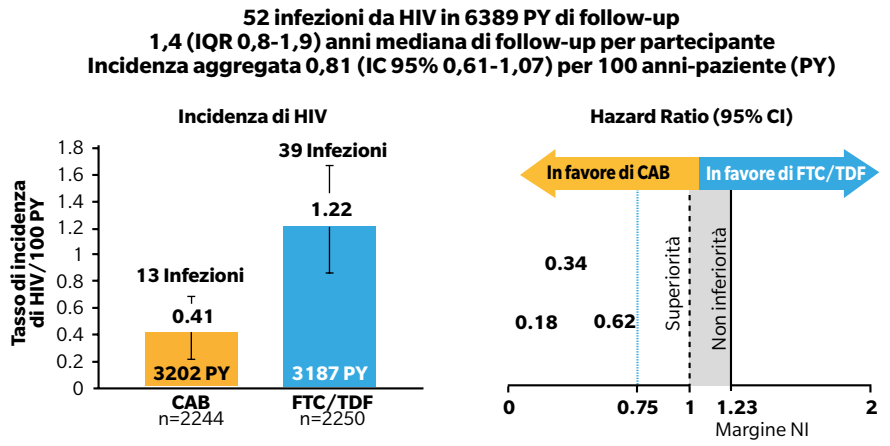
FIG. 1 Disegno dello studio HPTN 083



Lo studio HPTN 083 per primo ha messo a confronto due approcci di PrEP mentre HPTN 084 è il primo studio sulla terapia iniettabile per la prevenzione di HIV nelle donne

I partecipanti, MSM e donne transgender che fanno sesso con gli uomini, sono stati randomizzati seguendo un disegno a 3 fasi. La fase 1 consisteva nella somministrazione orale giornaliera per 5 settimane di CAB o FTC/TDF; la fase 2 si basava su CAB LA 600 mg im ogni 8 settimane o FTC/TDF orale in somministrazione quotidiana per 148 settimane; la fase 3 implicava FTC/TDF per 48 settimane in open-label dopo il completamento della fase 2 (**Figura 1**).
Il Data and Safety Monitoring Board (DSMB) che ha effettuato l'analisi *ad interim* dello studio nel maggio 2020 ha evidenziato un robusto trend di superiorità di CAB nel prevenire l'infezione da HIV, raccomandando di interrompere lo studio in doppio cieco e offrire la strategia *long-acting* a tutti i partecipanti. L'analisi finale dello studio (5) ha recentemente confermato la superiorità statistica di efficacia del braccio CAB rispetto al braccio con FTC/TDF. L'hazard ratio per CAB rispetto a FTC/TDF è risultata 0.34 (95% CI 0.18-0.62) e CAB è risultato più efficace del 66% (95% CI 41%-84%) nella prevenzione dell'infezione da HIV in confronto all'attuale standard FTC/TDF (**Figura 2**).
Tra le 52 persone dello studio che hanno contratto l'HIV, 13 erano state randomizzate nel braccio con CAB e 39 erano state randomizzate nel braccio con FTC/TDF orale

FIG. 2 Risultati dello studio HPTN 083



Landovitz RJ et al. 23rd International AIDS Conference 2020, oral abstract OAXLB0101

Cabotegravir in confronto all'attuale standard FTC/TDF è risultato più efficace del 66% (CI 95% 41%-84%) nella prevenzione dell'infezione da HIV

giornaliero. Questo si è tradotto in un tasso di incidenza di HIV di 0,38% (95% intervallo di confidenza (CI) 0,20%-0.66%) nel gruppo cabotegravir e 1,21% (95% CI 0,86%-1,66%) nel gruppo FTC/TDF (5). Di rilievo la segnalazione dell'elevata aderenza a FTC/TDF, come evidenziato dal sottostudio PK che mostra concentrazioni efficaci di tenofovir nell'87% di tutti i campioni testati (5).

Lo studio HPTN 084

In parallelo si è svolto anche lo studio HPTN 084, il primo studio sulla terapia iniettabile a lunga durata d'azione per la prevenzione dell'HIV nelle donne, con 3.223 partecipanti in 20 siti in sette paesi dell'Africa subsahariana (Botswana, Kenya, Malawi, Sud Africa, Swaziland, Uganda e Zimbabwe). Il disegno è del tutto sovrapponibile allo studio 083, quindi riconducibile allo schema della **Figura 1**. Anche in questo caso, a seguito di un'analisi ad interim dello studio, il data safety monitoring board (DSMB) ha rilevato che CAB ha raggiunto l'obiettivo primario di dimostrare la superiorità rispetto all'attuale standard (FTC/TDF) (6).

Lo studio ha mostrato infatti che CAB è dell'89% (CI 95% 68-96%) più efficace di FTC/TDF nel prevenire la trasmissione dell'infezione. Tra le 38 donne nello studio che hanno acquisito l'HIV, 4 sono state randomizzate al braccio CAB e 34 sono state randomizzate al braccio FTC/TDF orale giornaliero. Ciò si è tradotto in un tasso di incidenza dell'HIV dello 0,21% (intervallo di confidenza al 95% (CI) 0,06% - 0,54%) nel gruppo CAB e dell'1,79% (CI 95% 1,24% -2,51%) nel gruppo FTC/TDF (6). A ulteriore sostegno dei risultati, anche in questo trial come nel precedente, la valutazione preliminare dell'aderenza a FTC/TDF orale è stata superiore a quella osservata in precedenti studi sulla prevenzione dell'HIV in popolazioni simili. Difatti, un sottostudio PK eseguito su 362 partecipanti del braccio FTC/TDF ha mostrato livelli rilevabili di tenofovir nel 64% dei partecipanti e concentrazioni sicuramente efficaci nel 48% di tutti i campioni esaminati (6).

Sia cabotegravir *long-acting* che le compresse di FTC/TDF sono stati entrambi ben tollerati durante lo studio, con la maggior parte degli eventi avversi di gravità lieve o moderata e con una frequenza ampiamente bilanciata tra i due bracci di trattamento (6). Le interruzioni dovute a reazioni al sito di iniezione (ISR) si sono verificate più frequentemente nel braccio cabotegravir (32%) rispetto al braccio FTC/TDF (9%), che ha ricevuto iniezioni di placebo. Non ci sono state ISR o intolleranze all'iniezione in nessuno dei bracci dello studio. I disturbi gastrointestinali e la nausea erano più comuni nel braccio FTC/TDF (6).

In conclusione, CAB *long-acting* somministrato ogni 8 settimane rappresenta una nuova opzione altamente efficace e ben tollerata nell'ambito delle strategie di PrEP, con evidenti margini di miglioramento dell'efficacia rispetto allo standard FTC/TDF. Pertanto con la sua adozione si potrebbe configurare l'inizio di una nuova era nel contesto della PrEP.

1. Powell VE, Gibas KM, DuBow J, Krakower DS. Update on HIV Preexposure Prophylaxis: Effectiveness, Drug Resistance, and Risk Compensation. Curr Infect Dis Rep. 2019;21(8):28.
2. Stankevitz K, Grant H, Lloyd J, et al. Oral preexposure prophylaxis continuation, measurement and reporting. AIDS. 2020;34(12):1801-1811.
3. Beymer MR, Holloway IW, Pulsipher C, Landovitz RJ. Current and Future PrEP Medications and Modalities: On-demand, Injectables, and Topicals. Curr HIV/AIDS Rep. 2019;16(4):349-358.
4. Clement ME, Kofron R, Landovitz RJ. Long-acting injectable cabotegravir for the prevention of HIV infection. Curr Opin HIV AIDS. 2020;15(1):19-26.
5. Landovitz RJ et al. HPTN 083 interim results: pre-exposure prophylaxis containing long-acting injectable cabotegravir is safe and highly effective for cisgender men and transgender women who have sex with men. 23rd International AIDS Conference (2020), oral abstract OAXLB0101.
6. ViiV Healthcare press statement. ViiV Healthcare announces investigational injectable cabotegravir is superior to oral standard of care for HIV prevention in women. (9 November 2020). https://viivhealthcare.com/en-gb/media/press-releases/2020/november/viiv-Healthcare-announces-investigational-injectable-cabotegravir-is-superior-to-oral-standard-of-care-for-HIV-prevention-in-women

È necessario il rinnovamento delle risorse terapeutiche contro HIV?

Le ragioni del SÌ

Annalisa Saracino, Clinica Malattie Infettive, Università degli Studi di Bari

L'emergenza pandemica da COVID-19 ha allontanato i riflettori da pur importanti novità nel campo della terapia antiretrovirale (ART). In particolare, l'utilizzo di strategie rapide di inizio della ART, l'avvento delle terapie *long-acting*, e lo sviluppo di numerose nuove molecole per il trattamento delle forme resistenti.

Ma, visti i risultati di efficacia delle terapie già in atto e la loro sempre migliore tollerabilità, è davvero necessario il rinnovamento delle risorse terapeutiche contro HIV?

La mia esperienza di ascolto in ambulatorio HIV mi porta senz'altro ad affermare di sì, che questa sia a tutt'oggi una fra le esigenze più sentite dai pazienti.

Su tutte, la domanda più frequente è relativa all'implementazione delle strategie *long-acting*. Non poche persone infatti, nonostante anni di follow-up e magari a fronte di un'aderenza ottimale, ancora avvertono l'assunzione della ART come una piccola ferita quotidiana che li porta a rivivere il trauma della prima diagnosi; circoscrivere questa esperienza al momento del contatto con la struttura, una volta ogni due mesi, liberandone tutti gli altri giorni, sarebbe forse per loro di grande aiuto. I *Patient Reported Outcomes* (PRO) relativi agli studi sui *long-acting* testimoniano, del resto, questo interesse. Se oggetto del quarto "90" voluto dal WHO è il miglioramento della qualità di vita, non possiamo non metterci in condizione di rendere le nostre strutture quanto prima in grado di assolvere a questo compito. Certo il raggiungimento di tale obiettivo dipende da fattori molto più ampi, quali la lotta allo stigma, il reale accesso ai servizi sanitari in maniera equa su tutto il territorio nazionale e per tutte le fasce di popolazione, superando le disuguaglianze create dai determinanti socioeconomici. Ma avere, anche per chi è già in trattamento, nuove opzioni che sempre più minimizzino gli effetti collaterali e permettano di ridurre la medicalizzazione dei pazienti (ad esempio la necessità di numerosi controlli plurispecialistici o frequenti determinazioni della viremia, etc) può contribuire in modo significativo a "normalizzare" sempre più la gestione di questa infezione cronica.

Inoltre, è evidente già dai primi dati che indubbi benefici verrebbero senz'altro anche dall'utilizzo di queste molecole con azione di lunga durata nel campo della prevenzione attraverso la PrEP.

Una piccola quota dei nostri pazienti, infine, sconta ancora le problematiche derivanti da una serie di precedenti fallimenti terapeutici, albergando ceppi virali che sono da considerarsi multiresistenti. Per questi, come ben evidenziato dagli studi condotti nell'ambito della coorte italiana Prestigio, nuove molecole quali fostemsavir, islatravir, alcuni anticorpi monoclonali ed altre ancora, possono permettere il raggiungimento del successo virologico, altrimenti inimmaginabile, in situazioni di assoluta assenza di altre opzioni teraputiche.

1. Overton ET et al. Cabotegravir + rilpivirine every 2 months is noninferior to monthly: ATLAS-2M study. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, abstract 34, March 2020.
2. Landovitz RJ, Donnell D, Clement M, et al. HPTN083 interim results: Pre-exposure prophylaxis (PrEP) containing long-acting injectable cabotegravir (CAB-LA) is safe and highly effective for cisgender men and transgender women who have sex with men (MSM, TGW). AIDS 2020: 23rd International AIDS Conference Virtual. July 6-10, 2020. Abstract OAXLB01.

Le ragioni del NO

Sergio Lo Caputo, Malattie Infettive, AOU Ospedali Riuniti, Università di Foggia

I progressi della ricerca farmaceutica nel campo della terapia antiretrovirale hanno permesso di mettere a disposizione dei clinici numerosi regimi terapeutici formulati in una sola compressa STR (Single Tablet Regimen) sia per i pazienti naive che per quelli experienced. Tutti questi regimi sono caratterizzati da una elevata efficacia e buona tollerabilità ed in base alle caratteristiche del paziente è possibile identificare il regime STR ideale.

Una terapia *quoad vitam*, quale quella antiretrovirale, può comportare problematiche di aderenza a lungo termine con un aumentato rischio di fallimenti virologici, tuttavia l'utilizzo di regimi STR riduce sensibilmente questo rischio.

Inoltre con l'aumento dell'età media dei pazienti sieropositivi aumenta anche il numero di terapie concomitanti per comorbilità non correlate strettamente all'infezione da HIV che il paziente deve assumere giornalmente. Questo aspetto assume oggi una rilevanza sempre maggiore anche a causa delle possibili interazioni farmacologiche che possono variare rapidamente in seguito a cambi di terapia per varie cause. L'utilizzo di molecole *long-acting* potrebbe rappresentare un ostacolo all'utilizzo di farmaci in regime di urgenza e dei quali non sono note le interazioni con alcuni antiretrovirali. Anche la concentrazione plasmatica dei farmaci *long-acting* potrebbe variare nel tempo favorendo lo sviluppo di resistenze.

Diversi studi hanno dimostrato che tra i pazienti con infezione da HIV, che assumono più farmaci per patologie differenti, i livelli più elevati di aderenza si hanno nei confronti dei farmaci antiretrovirali mentre i farmaci ipolipemizzanti e le vitamine vengono assunte in maniera irregolare. Questi dati confermano la necessità di rivalutare in molti pazienti la totalità dei farmaci assunti eliminando quelli non necessari e portando ad una semplificazione della terapia con un miglioramento dell'aderenza e delle possibili interazioni. In questo contesto quanto può aiutare sostituire un antiretrovirale in formulazione STR da assumere una volta al giorno con una formulazione *long-acting*? E che impatto si può avere sulla aderenza complessiva anche a lungo termine? Sicuramente l'assunzione di farmaci antiretrovirali per via orale può esporre al rischio di discriminazioni e per alcuni pazienti la terapia *long-acting* potrebbe avere un risvolto positivo dal punto di vista psicologico, tuttavia queste problematiche per fortuna non riguardano la maggioranza della popolazione sieropositiva. La terapia *long-acting* inoltre comporterà anche un cambiamento nell'organizzazione degli ambulatori HIV per garantire le somministrazioni dei farmaci ogni 4 o 8 settimane ed anche i pazienti dovranno prevedere almeno 6 accessi l'anno solo per la somministrazione della terapia *long-acting*. Aspetti positivi ed aspetti negativi dei farmaci *long-acting* evidenziano ancora una volta un aspetto fondamentale della gestione della persona con infezione da HIV: la terapia antiretrovirale deve essere ritagliata in base alle caratteristiche del singolo paziente. Aspetti culturali, socio-economici, lavorativi potranno condizionare la scelta della modalità di somministrazione della terapia a parità di efficacia e tollerabilità. Tuttavia vi sono ancora gruppi di persone quali i pazienti pediatrici e le donne in gravidanza con infezione da HIV per i quali la terapia *long-acting* è al momento controindicata ed a questi potrebbero aggiungersi le donne che hanno intenzione di pianificare una gravidanza a breve termine.

1. Back D, Marzolini C. The challenge of HIV treatment in an era of polipharmacy J Int AIDS Soc. 2020 Feb;23(2):e25449.
2. Ware D, et al Prevalence and trends of polypharmacy among HIV-positive and -negative men in the Multicenter AIDS Cohort Study from 2004 to 2016 PLoS One 2018 Sep 11;13(9):e0203890.
3. Gulik R, et al. Long-Acting HIV Drugs for Treatment and Prevention Annu Rev Med 2019 Jan 27;70:137-150.
4. Murrai M, et al. Identifying appropriate candidates for long-acting antiretroviral therapy: findings from a survey of health care providers in the ATLAS-2M trial HIV Res Clin Pract. 2020 Aug;21(4):105-113.

Dovato
dolutegravir/lamivudina

PER IL TRATTAMENTO DELL'INFEZIONE DA HIV-1[1]

Consulta il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto allegato alla rivista o attraverso il QR code

Dovato è indicato per il trattamento dell'infezione da HIV-1, negli adulti e negli adolescenti di età superiore a 12 anni, con peso corporeo di almeno 40 kg, con nessuna resistenza nota o sospetta verso la classe degli inibitori dell'integrasi o verso lamivudina.[1]

Classe di rimborsabilità: H* - Prezzo al Pubblico: € 1050,68 - Dovato 50 mg/300 mg compresse rivestite con film. Regime di dispensazione: medicinale soggetto a prescrizione limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – infettivologo (RNRL) - *H: Legge n. 189 dell'8/11/2012, art. 12, comma 5.
Si sottolinea l'importanza di segnalare tutte le sospette reazioni avverse ad un medicinale/vaccino. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

1. DOVATO. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

PM-IT-DLL-ADVT-210003 - Depositato presso AIFA in data 17/02/2021.
© 2021 ViiV Healthcare group of companies. All right reserved.
Trademarkes are owned by or licensed to VIiV Healthcare group of companies.

ViiV Healthcare

Alfa-fetoproteina: molto più di un marcatore di tumore epatico

Paolo Garbagnoli
Ambulatori di Epatologia dei PP.OO. Tortona-Novi Ligure-Ovada. ASL Alessandria

Alfa-fetoproteina (AFP) è una glicoproteina di PM 70.000 prodotta dal fegato e dal sacco vitellino durante lo sviluppo fetale. Scoperta da *Abelev et al.* ("alfa globulina embrionale") nel 1963, rappresenta la principale proteina plasmatica fetale con funzioni del tutto simili a quelle dell'albumina nell'adulto e cioé primariamente di molecola trasportatrice di diversi ligandi come bilirubina, lipidi, retinoidi, steroidi, farmaci, etc (1). Clinicamente, AFP è stata, per lo più, utilizzata come marker neoplastico, e, durante la gravidanza, per monitorare la crescita fetale e predire sviluppi malformativi.
Il siero fetale mostra AFP misurabile già 29 giorni dopo il concepimento ed i valori aumentano (con livelli massimi di circa 300.000 ng/ml) sino alla 30ª-32ª settimana. Nel liquido amniotico, AFP raggiunge un massimo fisiologico di circa 30.000 ng/ml alla 14ª settimana di gestazione, poi tutti i livelli decrescono sino a diventare indeterminabili, come nell'adulto sano, a partire dagli 8 mesi di vita.

AFP in ambito epatologico

In campo epatologico, AFP è soprattutto nota come marcatore neoplastico di epatocarcinoma (HCC) ed epatoblastoma, patologie in cui si sono osservati i valori assoluti di AFP più elevati (sino a 5.000.000 ng/ml) (1), e, tuttavia, la comunità scientifica non mostra completa fiducia in questo marcatore dato che AASLD ed EASL non lo raccomandano per la sorveglianza periodica di HCC, e solo le linee guida giapponesi lo inseriscono nei controlli semestrali per questa patologia (**Tabella 1**). Successivamente, ha destato interesse la dinamica di AFP in patologie infiammatorie epatoparenchimali, acute e croniche, e nella necrosi massiva con insufficenza epatica. Sono state studiate correlazioni dirette tra i valori di transaminasi e quelli di AFP nelle epatiti croniche post virali; AFP è stata messa in relazione diretta con lo sviluppo di fibrosi epatica (2) al punto da entrare nei panel di score predittivi/prognostici di cirrosi, come *fibrosteps*, e di essere proposta come complemento di altri mezzi decisionali, come l'elastometria, per la scelta del miglior momento in cui avviare una terapia antivirale (HBV) (2,3). Studi recenti di ricerca molecolare hanno permesso di collegare positivamente i valori di AFP ai processi rigenerativi più efficenti in corso di insufficienza epatica acuta, specie se causata da HBV fulminante o da farmaci (DILI). In caso di intossicazione da paracetamolo, i fegati candidati alla sopravvivenza mostrano un incremento di AFP maggiore e più precoce, rispetto ai casi con decorso fatale (4,5).

> Oltre al ruolo di marcatore di epatocarcinoma, sono state anche studiate le correlazioni tra elevati livelli di AFP e condizioni epatiche di origine non virale

L'osservazione che la rigenerazione epatica, dopo necrosi massiva, può avvenire in più di una modalità ha portato a scoprire che, di tali modalità, la più efficiente è la proliferazione di cellule epatocitarie residue di origine centrolobulare che si organizzano in strutture acinari dotate di triadi portali complete, e che queste cellule esprimono AFP in misura eclatante (5). In letteratura gastroepatologica, si ritrovano, più o meno sporadiche, altre osservazioni circa l'incremento di AFP in patologia epatica diversa: viene riferito di aumentata AFP in corso di iperplasia nodulare focale, di ascesso amebico, e di linfomi epatici (4,6).
Una causa molto rara di aumento di AFP nell'adulto assolutamente sano è la **persistenza ereditaria di AFP** (HPAFP), forma legata a varie alterazioni del gene di AFP sul cromosoma 4 (G116A; G119A; C55A; C65T; ecc), ereditata in forma autosomica dominante con penetranza completa, e che è stata sin qui riscontrata in 20 famiglie nel mondo (Italia, Spagna, Scozia, Corea, Giappone). Di norma, non si associa a condizioni patologiche, ma, entrando in diagnosi differenziale, può indurre una serie di indagini costose, inutili e mal sopportate dai pazienti (1).

TAB. 1 Livelli di AFP in condizioni fisiologiche e patologiche

ADULTO SANO (siero)	6-9 ng/ml
FETO SANO (siero)	fino a 300.000 ng/ml
GRAVIDA 14ª SETTIMANA (liquido amniotico)	fino a 30.000 ng/ml
NEONATO ALLA NASCITA (siero)	circa 100.000 ng/ml
HPAFP (siero)	fino a 3.564 ng/ml
DIFETTI DEL TUBO NEURALE (siero della gestante)	fino a 655 ng/ml
TUMORI NON EPATICI (siero)	fino a 3.000 ng/ml
CIRROSI NON HCC (siero)	fino a 500 ng/ml
HCC (siero) (alta sensibilità/bassa specificità)	>20 ng/ml
HCC (siero) (alta specificità/bassa sensibilità)	>200 ng/ml
HCC (siero) (prognosi sfavorevole)	>400 ng/ml
HCC (siero) (valori estremi)	fino a circa 5.000.000 ng/ml

Livelli significativi di AFP sono stati osservati in associazione a un'ampia varietà di neoplasie extraepatiche e in patologie non neoplastiche non epatiche

AFP nei tumori extraepatici

Non infrequentemente, un incremento di AFP è stato trovato in associazione con un sorprendente numero di neoplasie extraepatiche (6,7). Se, da un lato, appare quasi conseguente (proprio per la derivazione filogenetica dei tessuti implicati) rinvenire un significativo, e sostanzialmente specifico, incremento di AFP in tumori a cellule germinali, gonadici (testicolo, ovaio) ed extragonadici (sistema nervoso centrale, mediastino, regione sacrococcigea), indifferenziati (carcinoma embrionale) e differenziati (teratoma, coriocarcinoma, tumori del sacco vitellino); d'altra parte, la letteratura offre, più o meno sporadica, osservazione di tumori polmonari, renali (a cellule chiare), esofagei, gastrici, intestinali, colecistici (e colangiocarcinoma), del pancreas (esocrino ed endocrino), e tumori di natura neuroendocrina del tratto gastroenterico e neuroblastomi, tutti capaci di produrre AFP (1).

In particolare, i tumori del tratto digestivo, nelle varianti enteroblastica ed epatoide, associano, alla capacità di esprimere AFP, una maggior propensione alle metastasi a distanza ed una prognosi meno favorevole (3).

AFP in patologie non neoplastiche e non epatiche

La presenza di significativi livelli sierici di AFP è anche osservabile in un ampio numero di patologie non neoplastiche e, insieme, non epatiche: è pressoché diagnostica di **atassia teleangiectasia** (Louis-Bar), rara e grave forma autosomica recessiva già evidente all'età di 1-2 anni; di **sindrome nefrosica congenita di tipo finlandese** (NPHS1) (forma di cui è possibile una diagnosi neonatale in base ai dosaggi di AFP nel liquido amniotico); e di **tirosinemia ereditaria di I tipo**; ed è riscontrabile in altre patologie dell'età precoce, come la **sindrome di Wiskott Aldrich**, la **epidermolisi bollosa semplice**, e la **fibrosi cistica** (forma in cui l'incremento di AFP è condiviso anche da molti familiari). Anche in età adulta, un aumento (aspecifico) di AFP può essere osservato in una miscellanea di diagnosi internistiche, come BPCO, ulcera peptica, patologie mammarie ed urologiche benigne (3). È, tuttavia, in campo ostetrico che AFP ha ottenuto i maggiori riconoscimenti di utilità clinica. Sin dall'inizio degli anni '70 è stato evidenziato un significativo incremento di AFP nel siero delle gestanti, ed anche nel liquido amniotico (oltre 5DS rispetto alla normale età gestazionale), in: anomalie della gravidanza (minaccia d'aborto, aborto spontaneo, gravidanza plurima, ecc); patologie neurologiche fetali (spina bifida aperta o chiusa; idrocefalo congenito, ecc); malformazioni fetali non neurologiche (atresia esofagea e/o duodenale, gastroschisi, ecc); anomalie citogenetiche (sindrome di Turner) (8).

I filoni della ricerca

Per concludere, ed a titolo di completezza, vale la pena di citare tre filoni di ricerca, epatologica e non, in cui il significato di AFP viene nobilitato molto al di là del contrastato ruolo diagnostico oncologico.

Studi di *Geissler et al.* sostengono che innescare opportune risposte immuni contro l'AFP altamente espressa nella maggior parte degli epatocarcinomi possa condurre a robuste reazioni antitumorali di tipo T-cellulare.

Risposte che, in prospettiva, possono avere due sbocchi ugualmente intriganti: l'induzione di autoimmunità capace di modulare la rigenerazione epatica; e la produzione di vaccini contro antigeni non strettamente "tumore-specifici" (9,10).

Secondo *Lazaro et al.*, la capacità di esprimere AFP contraddistingue (oltre agli epatociti fetali umani e ad altre cellule progenitrici) cellule staminali della matrice del cordone ombelicale, dotate del potenziale

Sul fronte della ricerca, AFP sembrerebbe svolgere un'azione immunosoppressiva e immunomodulante, tale da indicare la molecola quale nuovo target terapeutico

di differenziazione ento e mesodermica, e recentemente considerate una fonte alternativa di terapia cellulare in campo epatologico (5,10).
Sin dal 1978, Finn aveva riconosciuto ad AFP una azione "immunosoppressiva" in corso di gravidanza (e, simmetricamente, altri ricercatori hanno annoverato AFP tra le molecole inibite da *tumor necrosis factor-alfa* (TNF-alfa) nel processo di induzione dell'apoptosi). Studi successivi, svolti su donne in gravidanza e contemporaneamente portatrici di patologie da disordine immune (artrite reumatoide; lupus eritematoso sistemico (LES); sclerosi multipla; malattia infiammatoria intestinale (IBD), miastenia gravis), hanno messo in luce l'evidente miglioramento dell'attività e dei sintomi di queste forme, nei periodi della gestazione (II-III trimestre) in cui più alto è il livello fisiologico di AFP, ed un corrispondente peggioramento nel post partum. *Linson et al.* hanno, di conseguenza, ipotizzato un ruolo di compartecipazione immunoregolatoria di AFP (induzione dell'attività T-suppressor; riduzione della capacità di espressione antigenica delle cellule *dendritic-like* e della funzione macrofagica), risultandone un'azione di controllo sull'infiammazione e di modulazione dell'attività di malattia autoimmune (11).
È forse troppo presto per individuare un nuovo agente terapeutico in una molecola tradizionalmente compromessa con la diagnostica oncologica?

1. Houwert AC, Giltay JC, Lentjes EGWM, Lock MTWT. Hereditary Persistence of alphafetoprotein (HPAFP): review of the literature. Neth J Med. 2010; 68: 354-8.
2. Taketa K. Alpha-fetoprotein: reevaluation in hepatology. Hepatology. 1990; 12: 1420-32.
3. Kashyap R, Jain A, Nalesnik M, et al. Clinical significance of elevated alpha-fetoprotein in adults and children. Dig Dis Sci. 2001; 46: 1709-13.
4. Schmidt LE, Dalhoff K. Alpha-fetoprotein is a predictor of outcome in acetaminophen-induced liver injury. Hepatology. 2005; 41: 26-31.
5. Dezso K, Nagy P, Paku S. Human liver regeneration following massive hepatic necrosis: two distinct patterns. J Gastroenterol Hepatol. 2020; 35: 124-134.
6. Staples J. Alpha-fetoprotein, cancer and benign conditions. Lancet. 1986; 2: 1277.
7. Li X, Alexander S. Hereditary persistence of alphafetoprotein. Pediatr Blood Cancer. 2009; 52: 403-5.
8. Mizejewski GJ. Levels of alpha-fetoprotein during pregnancy and early infancy in normal and disease states. Obstet Gynecol Surv. 2003; 58: 804-26.
9. Geissler CA, Mohr L, Weth R, et al. Immunotherapy directed against alpha-fetoprotein results in autoimmune liver disease during liver regeneration in mice. Gastroenterology. 2001; 121 (4): 931-9.
10. Lazaro CA, Croager EJ, Mitchell C, et al. Establishment, characterization, and long-term maintenance of cultures of human fetal hepatocytes. Hepatology. 2003; 38: 1095-106.
11. Linson EA, Hanauer SB. More than a tumor marker…A potential role for alpha-fetoprotein in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2019; 25:1271-6.

Trascrizione dell'HBsAg dal DNA dell'HBV integrato nel genoma dell'ospite: risvolti clinici

Mario Rizzetto
Professore Onorario di Gastroenterologia, Università degli Studi di Torino

Per integrazione virale si intende il fenomeno per cui un genoma virale si integra nel DNA della cellula ospite, in modo che quest'ultima non ne venga distrutta ma allorché si duplica lo trasmetta alle cellule figlie.
È un evento comune nella biologia di tutti gli Hepadnavirus ed ha luogo anche nel ciclo biologico del virus dell'epatite B umano, con importanti conseguenze cliniche.
L'integrazione dell'HBV-DNA correla con la presenza dell'epatocarcinoma (HCC); l'85-90% degli HCC associati all'epatite cronica B contengono sequenze virali integrate (1), molto meno frequenti nel tessuto epatico non tumorale. Il tumore epatico HBsAg-positivo presenta elevata instabilità genetica caratterizzata da rimodulazione cromosomica (2), tuttavia si ritiene che l'integrazione non sia capace di iniziare l'oncogenesi ma abbia un ruolo nella progressione del tumore.

Integrazione dell'HBV-DNA

L'integrazione dell'HBV-DNA non è solo un fattore generale di oncogenesi ma può alterare l'equilibrio dell'espressione degli antigeni virali a favore dell'HBsAg.
L'HBV maturo ed infettivo è costituito da un nucleocapside avvolto dall'HBsAg. Il nucleocapside contiene il DNA virale a doppia catena che esiste in due forme, come DNA a doppia catena circolare sciolta (*relaxed*, rcDNA) e, meno frequentemente, come DNA a doppia catena lineare (dslDNA) (**Figura 1**) (3). Trasportate nel nucleo degli epatociti, il loro destino diverge; RcDNA è convertito dagli enzimi cellulari nel *covalently closed circular* DNA dell'HBV (cccDNA), che regola la sintesi del virus, mentre dslDNA può divenire integrato nel genoma della cellula infetta, incorporandosi dove esistono fratture nel DNA della cellula (4).
Mentre il cccDNA funziona da cervello genetico che codifica per tutte le proteine dell'HBV, compreso l'RNA pregenomico che verrà trascritto dalla polimerasi virale nel virus completo, il dslDNA non può generare nuovi virioni, in quanto incapace di codificare per l'RNA pregenomico; tuttavia, poiché il suo codice di lettura per l'HBsAg rimane funzionale, questo antigene può essere espresso dal DNA virale integrato anche quando il cccDNA è inattivato od eliminato (5). Ne deriva che nel corso dell'infezione da HBV, la sintesi dell'HBsAg può derivare da due fonti indipendenti, sia dalla trascrizione da parte del cccDNA che dalla trascrizione da parte del gene HBsAg integrato; l'HBsAg integrato può servire da mantello di rivestimento esterno (capside) nella morfogenesi del virione dell'HBV come quello trascritto dal cccDNA.

> Oltre a essere un fattore generale di oncogenesi, l'integrazione dell'HBV-DNA è in grado di alterare l'espressione degli antigeni virali a favore dell'HBsAg

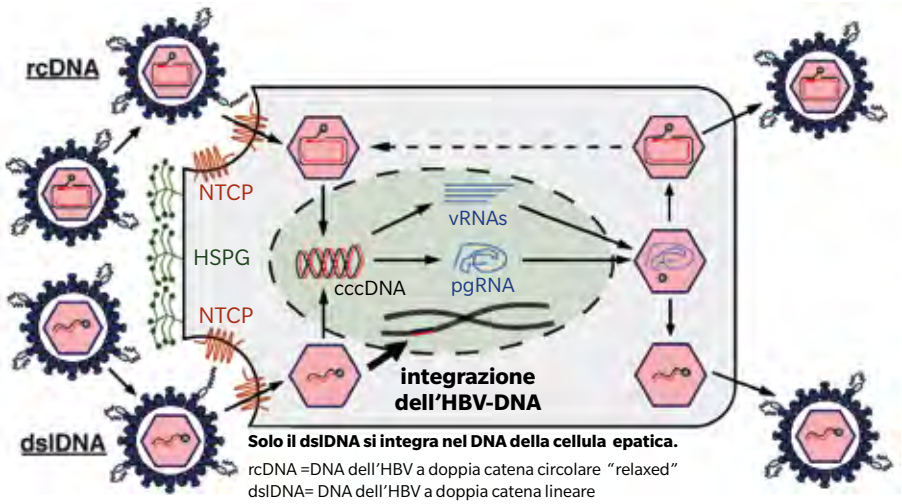
Fonte importante di HBsAg

L'espressione dell'HBsAg integrato non correla con la sintesi virale (cioè col titolo di HBV DNA nel siero); nei portatori di HBsAg HBeAg-negativi prevale rispetto a quello trascritto dal cccDNA nei portatori HBeAg-positivi. Studi trasversali hanno dimostrato che il rapporto fra HBsAg e HBV DNA è cento volte superiore nei pazienti HBeAg-negativi (6,7) ed uno studio longitudinale ha confermato che i livelli di HBsAg rimangono alti dopo l'eliminazione spontanea dell'HBeAg, malgrado riduzioni profonde dell'HBV DNA circolante (8). Parimenti, in uno studio recente di cinque espianti di fegato da pazienti con cirrosi da HBV e da HDV, i trascritti HBsAg integrati prevalevano su quelli derivati dal cccDNA, a dimostrazione che il genoma virale integrato è una sorgente importante di HBsAg anche nelle epatopatie avanzate (9).
L'espressione alternativa dell'HBsAg dall'HBV integrato nel genoma dell'ospite ha importanti conseguenze cliniche.

- L'HBsAg è presente in circolo in gran quantità, fino a 10^{12}/ml di particelle non-infettive vuote di DNA virale. L'HBsAg in eccesso nel sangue contribuisce all'esaurimento della risposta immunologica da parte

L'espressione di HBsAg dall'HBV integrato nel genoma dell'ospite ha diverse implicazioni rilevanti per la clinica e lo sviluppo di terapie

FIG. 1 Ciclo replicativo del virus dell'epatite B e sua integrazione nel genoma dell'ospite



modificato da Budzinska NA, et al. 2018

dell'organismo infetto (10); agisce come esca che assorbe gli anticorpi neutralizzanti il virus, ed il suo eccesso contribuisce dunque alla soppressione delle risposte anticorpali. Si assume che la riduzione dei livelli di HBsAg contribuisca a recuperare la risposta immune permettendo la clearance degli epatociti infetti.

- L'accumulo di HBsAg negli epatociti è considerato un fattore di rischio specifico per l'insorgenza dell'HCC indipendentemente dall'entità della replicazione virale; l'accumulo della proteina preS1 *large* dell'antigene e di quelle preS2/S mutanti inducono modificazioni che contribuiscono alla trasformazione tumorale degli epatociti (11).
- Sebbene l'HBsAg sia considerato un marcatore di attività dell'HBV e la sua diminuzione quantitativa è usata per valutate l'efficacia della terapia con il Peg-IFN o gli analoghi nucleosidici contro l'HBV, per la sua origine alternativa da DNA integrato non suscettibile alle terapie antivirali, esso rappresenta un marcatore inaffidabile di risposta ai farmaci antivirali convenzionali.
- Le attuali terapie contro l'HBV sono dirette ad inibire la replicazione virale, diminuiscono l'HBsAg trascritto dal cccDNA ma non hanno efficacia sull'HBsAg integrato (12); quest'ultima è l'unica risorsa dell'HBV necessaria al virus dell'epatite D per assemblarsi nel virione infettivo e suscitare l'epatite D; finché non viene eliminato la malattia può recidivare (13).

Sviluppo di nuovi farmaci

Non sorprende dunque che i farmacologi e l'industria farmaceutica siano da tempo impegnati nello sviluppo di nuovi farmaci mirati ad eliminare l'HBsAg di qualunque origine, complementari ai validi antivirali nucleosidici che controllano la replicazione virale e aboliscono l'infiammazione epatica. I più probabili candidati sono gli RNA interferenti specifici (siRNA) capaci di esautorare tutti i trascritti virali sia quelli codificati dal cccDNA che quelli codificati dal genoma integrato (14); uno degli siRNA più promettenti è VIR-2218; disegnato per silenziare i trascritti di tutti i dieci genotipi dell'HBV, in un recente trial di fase 2 ha dimostrato buona tolleranza e iniziale efficacia (15).

1. Mason WS, Liu C, Aldrich CE, et al. Clonal expansion of normal-appearing human hepatocytes during chronic hepatitis B virus infection. J. Virol. 2010; 84: 8308-8315.
2. Tu T, Mason WS, Clouston AD, et al. Clonal expansion of hepatocytes with a selective advantage occurs during all stages of chronic hepatitis B virus infection. J. Viral Hepat. 2015; 22: 737-753.
3. Budzinska MA, Shackel NA, Urban S, et al. Cellular genomic sites of hepatitis B virus DNA integration. Genes 2018; 9: 365.
4. Bill CA, Summers J. Genomic DNA double-strand breaks are targets for hepadnaviral DNA integration. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2004; 101: 11135-11140.
5. Freitas N, Cunha C, Menne S, Gudima SO. Envelope proteins derived from naturally integrated hepatitis B virus DNA support assembly and release of infectious hepatitis Delta virus particles. J. Virol. 2014; 8: 5742-5754.
6. Larsson SB, Eilard A, Malmstrom S, et al. HBsAg quantification for identification of liver disease in chronic hepatitis B virus carriers. Liver Int 2014; 34: e238-e245.
7. Larsson SB, Malmstrom S, Hannoun C, et al. Mechanisms downstream of reverse transcription reduce serum levels of HBV DNA but not of HBsAg in chronic hepatitis B virus infection. Virology J 2015; 12: 213.

8. Tripodi G, Larsson SB, Norkrans G, Lindh M. Smaller reduction of hepatitis B virus DNA in liver tissue than in serum in patients losing HBeAg. J Med Virol 2017; 89: 1937-1943.
9. Ringlander J, Skoglund C, Prakash K, et al. Deep sequencing of liver explant transcriptomes reveals extensive expression from integrated hepatitis B virus DNA. J Viral Hep 2020; 27: 1162-1170.
10. Bertoletti A, Ferrari C. Adaptive immunity in HBV infection. J Hepatol 2016; 64: S71-S83.
11. Levrero M, Zucman-Rossi J. Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma. Hepatol 2016; 64 (Suppl. 1): S84-s101.
12. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, et al. EASL 2017 Clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017; 67: 370-398.
13. Caviglia GP, Rizzetto M. Treatment of hepatitis D: an unmet medical need. Clin Microbiol Infect. 2020; 26: 824-827.
14. Wooddell CI, Yuen MF, Chan HL, et al RNAi-based treatment of chronically infected patients and chimpanzees implicates integrated hepatitis B virus DNA as a source of HBsAg. Sci Transl Med. 2017; 9(409): eaan0241.
15. Gane E, Lim Y-S, Tangkijvanich P, et al. Preliminary safety and antiviral activity of VIR-2218, an X- targeting HBV RNAi therapeutic, in chronic hepatitis B patients. EASL 2020 Abs AS068 J Hepatol 2020; 73 (Suppl1): S50.

re-search for re-start together

Riccione 21-23 Ottobre 2021

13° CONGRESSO NAZIONALE Italian Conference on AIDS and Antiviral Research

Presidenza del Congresso:
G. V. Calvino, M. R. Capobianchi, A. M. Cattelan, C. Mussini

Main topics

Antiretroviral therapy
Bacterial and fungal infections in immunocompromised host
Clinical HIV
Coinfections and Hepatitis
Comorbidities
Covid-19
Pathogenesis and Immunology
Social Science, Epidemiology and Prevention
Vaccines
Virology and Pharmacology

To submit abstracts visit the official web site www.icar2021.it

Promosso da
SIMIT

e da
INMI, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive
ISS, Istituto Superiore di Sanità
AMCLI, Associazione Microbiologi Clinici Italiani
SIICA, Società Italiana di Immunologia, Immunologia Clinica e Allergologia
SIMaST, Società Interdisciplinare per lo Studio delle Malattie Sessualmente Trasmissibili
SITA, Società Italiana per la Terapia Antinfettiva
SIV-ISV, Società Italiana di Virologia - Italian Society for Virology
ANLAIDS, Associazione Nazionale per la lotta all'AIDS
ARCIGAY, Associazione LGBT Italiana
ASA Onlus, Associazione Solidarietà AIDS Onlus
EpaC Onlus, Associazione EpaC Onlus
LILA, Lega Italiana per la Lotta contro l'AIDS
MARIO MIELI, Circolo di Cultura Omosessuale
NADIR, Associazione Nadir Onlus
NPS Italia Onlus, Network Persone Sieropositive
PLUS, Rete persone LGBT+ sieropositive Aps

Sede Congressuale
Palazzo dei Congressi
Viale Virgilio, 17 - 47838 Riccione

Provider e Segreteria Organizzativa
Effetti srl
Via G.B. Giorgini 16 - 20151 Milano
Tel. +39 02 3343281
Fax +39 02 38002105
icar2021@effetti.it - @ICARcongress

Seguici su:

effetti

deadline abstract

July 26, 2021

www.icar2021.it

La coesistenza dell'HBsAg e dell'anti-HBs nel siero di pazienti con infezione cronica da HBV ha un significato clinico?

Gian Paolo Caviglia
Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino

L'antigene di superfice del virus dell'epatite B (HBsAg) è considerato il marcatore sierologico d'infezione da virus dell'epatite B (*Hepatitis B Virus*, HBV) per antonomasia. Si ritiene generalmente che gli anticorpi rivolti verso l'HBsAg (anti-HBs) possano neutralizzare completamente l'HBsAg; lo stato anti-HBs-positivo indica che l'HBV è stato eliminato e che il soggetto ne ha acquisito l'immunità. Talvolta, è possibile rilevare la presenza simultanea di HBsAg e anti-HBs nel siero di pazienti con infezione cronica, e tale fenomeno ha da tempo indotto perplessità nei medici e ricercatori. La presenza sia dell'antigene che dell'anticorpo in genere provoca la formazione di immuno-complessi e la rimozione dal circolo. Nel 1976, *Arnold et al.* descrissero per la prima volta la coesistenza di HBsAg e anti-HBs (1); studi successivi si susseguirono con l'obiettivo di valutare la prevalenza di questa condizione nei soggetti HBsAg-positivi e di attribuirne un significato clinico.

Con quali caratteristiche correla la presenza simultanea di antigene e anticorpo?

Studi recenti effettuati su ampie coorti di soggetti portatori di HBsAg riportano che la simultanea presenza di antigene e anticorpo è inferiore al 5% (2-6). La coesistenza di HBsAg e anti-HBs sembrerebbe essere associata ad un'età più avanzata (2,3), a livelli più bassi di HBsAg (2,4,5), a ridotta viremia (4-6), a valori più bassi di alanina-aminotransferasi (ALT) e ad una maggiore frequenza di mutazioni a carico del gene S di HBV, in particolar modo nella regione del determinante "a" (3-5).

È verosimile che soggetti HBsAg-positivi più anziani, quindi con una storia d'infezione da HBV da più lunga data, abbiano avuto più tempo per accumulare mutazioni a carico del gene S di HBV. Tali mutazioni potrebbero generare varianti di HBsAg che non vengono riconosciute dagli anti-HBs. Non solo, la superinfezione con differente sierotipo di HBV o il cambiamento di sierotipo per effetto della pressione immunitaria, potrebbero essere responsabili della non-omologia tra antigene e relativo anticorpo. Di conseguenza, il sottotipo non-specifico dell'anticorpo anti-HBs non sarebbe in grado di neutralizzare l'HBsAg.

Esistono studi che sottolineano le implicazioni cliniche di tale fenomeno?

Dal punto di vista clinico, non si evidenzia nessuna associazione con uno specifico fenotipo di malattia di fegato o con gli esiti a lungo termine. *Liu et al.* hanno riportato che su 14 pazienti con coesistenza di HBsAg e anti-HBs, nessuno aveva mostrato variazioni nei livelli di HBsAg, anti-HBs, HBV DNA e ALT durante un follow-up mediano di 16 (4-33) mesi (5), mentre *Lee et al.* hanno osservato che solo 2 pazienti su 12 (16.7%) erano diventati HBsAg-negativi durante un follow-up mediano di 5,5 (1,2-6,4) anni (2).

Nessuno dei due studi ha evidenziato eventi clinici significativi.

1. Arnold W, Hess G, Meyer zum Büschenfelde KH, et al. [(Simultaneous occurrence in the serum of hepatitis B surface antigen (HBsAg) and antibodies against HBsAg (Anti-HBs) of different subtypes. (Serologic and fluorescence histologic studies)]. Verh Dtsch Ges Inn Med 1976;82:405-407.
2. Lee WM, King WC, Schwarz KB, et al. Prevalence and clinical features of patients with concurrent HBsAg and anti-HBs: evaluation of the Hepatitis B Research Network Cohort. J Viral Hepat. 2020; 27:922-931.
3. Fu X, Chen J, Chen H, et al. Mutation in the S gene of hepatitis B virus and anti-HBs subtype-nonspecificity contributed to the co-existence of HBsAg and anti-HBs in patients with chronic hepatitis B virus infection. J Med Virol 2017;89:1419-1426.
4. Pu Z, Li D, Wang A, et al. Epidemiological characteristics of the carriers with coexistence of HBsAg and anti-HBs based on a community cohort study. J Viral Hepat 2016;23:286-293.
5. Liu Y, Zhang L, Zhou JY, et al. Clinical and virological characteristics of chronic hepatitis b patients with coexistence of HBsAg and aAnti-HBs. PLOS One 2016;11:e0146980.
6. Zhang JM, Xu Y, Wang XY, et al. Coexistence of hepatitis B surface antigen (HBsAg) and heterologous subtype-specific antibodies to HBsAg among patients with chronic hepatitis B virus infection. Clin Infect Dis 2007;44:1161-1169.

Elasticità splenica e screening non-invasivo di varici ad alto rischio di sanguinamento

Elton Dajti, Davide Festi
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna

La cirrosi epatica rappresenta lo stadio finale di tutte le malattie croniche del fegato, e comporta un'elevata morbidità e mortalità e notevoli costi socioeconomici globalmente (1). Tale condizione clinica è in realtà molto dinamica ed eterogenea, per cui bisogna distinguere almeno due stadi della malattia: la cirrosi epatica compensata e quella scompensata (2).

La cirrosi scompensata viene definita dall'insorgenza di complicanze come il sanguinamento delle varici, l'ascite, l'encefalopatia epatica e la sindrome epato-renale, ed è associata ad una prognosi molto riservata in assenza di trapianto epatico (sopravvivenza media inferiore a 2 anni) (2). La cirrosi compensata invece ha una sopravvivenza a 5 anni superiore a 80%, e può precedere la fase scompensata in condizioni apparentemente "latenti" per tanti anni (2). In questi pazienti, il principale determinante della prognosi e del rischio di sviluppare complicanze è la presenza di ipertensione portale. Infatti, l'instaurarsi di una ipertensione portale clinicamente significativa (*Clinically Significant Portal Hypertension*, CSPH), definita come gradiente venoso epatico (*Hepatic Venous Pressure Gradient*, HVPG) ≥10 mmHg, rappresenta una pietra miliare nella storia naturale del cirrotico, in quanto pone il paziente a rischio di sviluppare varici gastroesofagee o scompenso epatico (3); i pazienti con HVPG <10 mmHg invece hanno un rischio trascurabile di sviluppare queste complicanze.

Tuttavia, il cateterismo venoso per la misurazione dell'HVPG è un esame invasivo per il paziente e non disponibile fuori i centri di terzo livello, pertanto non è effettuato di routine nei pazienti epatopatici. D'altro canto, l'esecuzione dell'esofagogastroduodenoscopia per la ricerca di varici gastroesofagee è indicata in tutti i pazienti cirrotici (3). Tale strategia di sorveglianza permette di identificare tutti i pazienti con varici, segno indiretto di CSPH, ma soprattutto di sottoporre a profilassi primaria, che sia medica o endoscopica, tutti i pazienti con varici esofagee ad alto rischio di sanguinamento (grado 2 o superiore, oppure grado 1 con segni rossi) (3).

Negli ultimi anni sono stati proposti numerosi test con l'obiettivo di definire in modo accurato e non-invasivo la presenza di fibrosi epatica. Tra questi, la misurazione dell'elasticità epatica (**Liver Stiffness Measurement**, LSM) rappresenta il metodo più diffuso e validato per identificare la presenza di fibrosi significativa o di cirrosi epatica, ed è ormai usata nella pratica clinica di routine (4). Poiché il grado di fibrosi riflette la resistenza intraepatica al flusso portale, la LSM è stata proposta anche come surrogato indiretto di ipertensione portale.

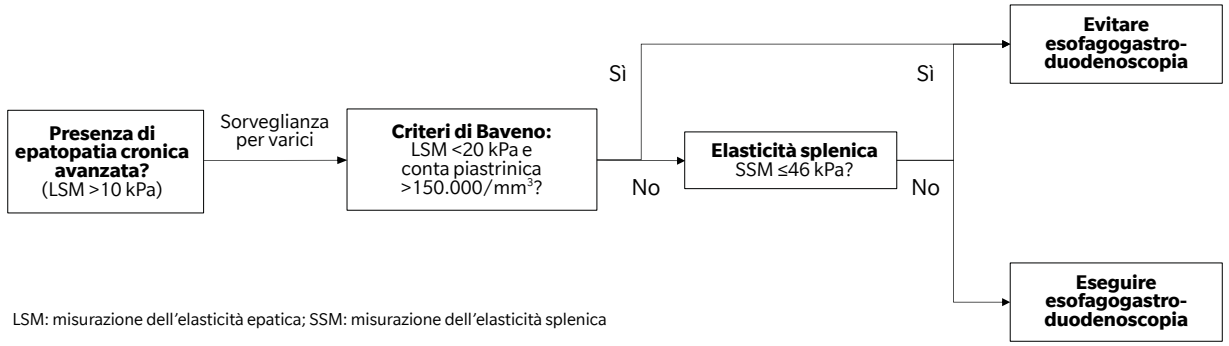
È recente l'adozione della misurazione dell'elasticità splenica in aggiunta ai criteri Baveno VI per lo screening di varici ad alto rischio nei pazienti con epatopatia cronica avanzata

Evoluzione dei metodi non-invasivi

Numerosi studi nell'ultimo decennio hanno mostrato come la LSM correli bene con l'HVPG, e può accuratamente identificare i pazienti con CSPH e varici esofagee, soprattutto se combinata ad altri parametri come la conta piastrinica (5). Infatti, nell'ultima conferenza di consenso sull'ipertensione portale, **Baveno VI** (2015), è stato riconosciuto per la prima volta il ruolo della LSM nella definizione non-invasiva di epatopatia e dell'ipertensione portale (3). Valori di LSM >10 kPa permettono di definire la presenza di epatopatia cronica avanzata, e quelli >20-25 kPa di includere con sicurezza i pazienti con CSPH. Inoltre, i pazienti con LSM <20 kPa e conta piastrinica >150.000/mm^3, pazienti dentro i cosiddetti criteri di Baveno VI, sono a basso (<5%) rischio di avere varici ad alto rischio di sanguinamento, pertanto possono evitare l'esame endoscopico di screening (3). In questo modo si risparmia un esame invasivo e costoso in circa il 25% dei pazienti con nuova diagnosi di epatopatia cronica avanzata compensata (6).

Più recentemente è stata proposta anche la misurazione dell'elasticità splenica (**Spleen Stiffness Measurement**, SSM) per valutare in modo non-invasivo il grado di ipertensione portale. Diversamente da LSM, la SSM è

FIG. 1 Lo screening per varici ad alto rischio di sanguinamento in pazienti con epatopatia cronica avanzata



LSM: misurazione dell'elasticità epatica; SSM: misurazione dell'elasticità splenica

L'esecuzione combinata dell'elastografia epatica e splenica permette di migliorare la performance dei modelli non invasivi e di abbattere drasticamente il numero di esami endoscopici

in grado di valutare anche le alterazioni extraepatiche del circolo e del flusso portale, nonché i cambiamenti strutturali della milza, conseguenza diretta allo sviluppo di ipertensione portale, piuttosto che della mera congestione splenica. Tutto ciò rende la SSM un surrogato diretto e più adeguato a valutare l'ipertensione portale. Numerosi studi e metanalisi hanno infatti dimostrato che la correlazione tra SSM e HVPG sia superiore a quella tra LSM e HVPG, come anche l'accuratezza nella diagnosi di CSPH o di varici esofagee (7,8). Pertanto si è ipotizzato che l'inclusione dell'elasticità splenica potesse migliorare lo screening per varici ad alto rischio proposto da Baveno VI (**Figura 1**). In uno studio retrospettivo di 498 pazienti del nostro gruppo (9), l'applicazione di un cut-off di SSM ≤46 kPa nei pazienti fuori dai criteri di Baveno VI permetteva di raddoppiare il numero di esami endoscopici risparmiati da 22% a 44%, mantenendo un profilo di sicurezza adeguato (tasso di varici ad alto rischio misconosciute <5%). Tale modello combinato Baveno VI-SSM 46 kPa è stato successivamente validato in una coorte prospettica di 115 pazienti (9), e più recentemente, in uno studio indipendente cinese (10). Infatti, in quest'ultimo studio prospettico di 341 pazienti, il modello combinato ha permesso di aumentare significativamente la percentuale di endoscopie di screening risparmiate (da 37% a 62%), dimostrando sempre un profilo di sicurezza adeguato, e confermando che questo modello combinato è efficace, sicuro, e migliora significativamente la performance dei criteri di Baveno VI.

In conclusione, la misurazione della elasticità splenica è un surrogato diretto e più accurato per la valutazione dell'ipertensione portale. La combinazione di LSM e SSM permette di migliorare i modelli non-invasivi sulla diagnosi dell'ipertensione portale e delle sue complicanze, come le varici esofagee.

1. Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5:245-266.
2. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. 2017;65:310-335.
3. de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J Hepatol. 2015;63:743-752.
4. Castera L, Chan HLY, Arrese M, et al. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. J Hepatol. 2015;63:237-264.
5. Berzigotti A. Non-invasive evaluation of portal hypertension using ultrasound elastography. J Hepatol. 2017;67:399-411.
6. Stafylidou M, Paschos P, Katsoula A, et al. Performance of Baveno VI and expanded Baveno VI criteria for excluding high-risk varices in patients with chronic liver diseases: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17:1744-1755.e11.
7. Colecchia A, Montrone L, Scaioli E, et al. Measurement of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and the presence of esophageal varices in patients with HCV-related cirrhosis. Gastroenterology. 2012;143:646-654.
8. Ma X, Wang L, Wu H, et al. Spleen stiffness is superior to liver stiffness for predicting esophageal varices in chronic liver disease: a meta-analysis. PLoS One. 2016;11:e0165786.
9. Colecchia A, Ravaioli F, Marasco G, et al. A combined model based on spleen stiffness measurement and Baveno VI criteria to rule out high-risk varices in advanced chronic liver disease. J Hepatol. 2018;69:308-317.
10. Wang H, Wen B, Chang X, et al. Baveno VI criteria and spleen stiffness measurement rule out high-risk varices in virally suppressed HBV-related cirrhosis. J Hepatol. 2020:S0168-8278(20)33678-3.

Steatosi non alcolica o dismetabolica? Implicazioni della riclassificazione

Cristiana Bianco
Medicina Traslazionale, Dipartimento di Medicina Trasfusionale ed Ematologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

La steatosi epatica, ovvero l'eccesso di grasso all'interno del fegato, è una patologia cronica la cui prevalenza è progressivamente aumentata negli ultimi decenni e colpisce attualmente circa un quarto della popolazione. La comprensione dei meccanismi patogenetici e lo sviluppo di algoritmi diagnostici e terapeutici efficaci sono quanto mai necessari, essendo una delle principali cause di morbidità e mortalità fegato-relate.

L'attuale nomenclatura di steatosi epatica non alcolica (*Non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) risale a circa 40 anni fa. Tale definizione implica l'assenza di un consumo alcolico significativo (<30g/20g die per uomini/donne) ed esclude i soggetti con condizioni che potrebbero causare una steatosi secondaria, quali epatiti virali, malattie endocrine o l'assunzione di farmaci (1).

Solo recentemente un gruppo di esperti di livello internazionale ha proposto di superare l'attuale definizione e adottare il termine di steatosi epatica dismetabolica (*Metabolic-associated fatty liver disease*, MAFLD) (2). Questa si baserebbe su alcuni criteri diagnostici positivi e di facile applicabilità nella pratica clinica, ovvero il riscontro di steatosi associata a sovrappeso/obesità, diabete di tipo II o dismetabolismo; quest'ultimo criterio verrebbe soddisfatto in presenza di almeno due tra aumento della circonferenza addominale, ipertensione arteriosa, ipertrigliceridemia, ridotti livelli di HDL, pre-diabete, insulino-resistenza con HOMA-IR ≥2.5 e infiammazione subclinica (**Tabella 1**).

La definizione di MAFLD si basa su criteri diagnostici positivi e di facile applicazione nella pratica clinica: steatosi associata a sovrappeso/obesità, diabete di tipo II o dismetabolismo

Per meglio valutare quale sia l'impatto della nuova definizione nella pratica clinica, alcuni studi hanno messo a confronto le caratteristiche dei pazienti identificati con i criteri NAFLD e MAFLD (**Tabella 2**).

NAFLD e MAFLD a confronto: pro e contro

Stando a quanto evidenziato in due diversi studi trasversali, il primo condotto su una coorte di 13.083 adulti americani arruolati dalla popolazione generale all'interno del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) ed il

TAB. 1 Criteri diagnostici di MAFLD

Steatosi epatica associata a uno tra i seguenti:	Rilevata tramite imaging, biomarcatori/score, esame istologico
• Sovrappeso/obesità	BMI ≥ 25 Kg/m^2
• Diabete mellito di tipo II	Secondo linee guida internazionali
• In presenza di almeno 2 fattori di rischio metabolici	• Circonferenza addominale ≥102/88 cm in M/F • PA ≥ 130/85 mmHg (o in terapia antipertensiva) • Trigliceridi ≥ 150 mg/dl (o in terapia ipotrigliceridemizzante) • Colesterolo HDL <40/50 mg/dl in M/F (o in terapia ipocolesterolemizzante) • Pre-diabete (glicemia a digiuno 100-125 mg/dL; glicemia a 120' dopo OGTT 140-199 mg/dl; HbA1c 5.7%-6.4%) • HOMA-IR ≥ 2.5 • Proteina C reattiva >2 mg/l

TAB. 2 Studi che confrontano i criteri NAFLD e MAFLD

Studio	N° di pazienti	Disegno dello studio	Risultati
Lin et al.[3]	13.083	Studio di coorte trasversale sul data-base del NHANES III	MAFLD è più efficace nell'individuare pazienti ad alto rischio di fibrosi epatica avanzata e peggior profilo metabolico
Yamamura et al.[4]	765	Studio di coorte trasversale in soggetti con steatosi epatica	MAFLD è più efficace nell'individuare pazienti con fibrosi epatica avanzata e dismetabolismo, indipendentemente dal consumo alcolico
Niriella et al.[5]	2.985	Studio longitudinale (follow-up a 7 anni)	Soggetti con MAFLD-non NAFLD presentano un maggior rischio di eventi cardiovascolari rispetto ai soggetti con NAFLD-non MAFLD
Mak et al.[9]	1.134	Studio di coorte trasversale In soggetti con steatosi epatica e HBV cronica	Soggetti con HBV+MAFLD presentano più frequentemente un danno epatico avanzato rispetto ai soggetti HBV+NAFLD-non MAFLD

modificato da Fouad et al. The NAFLD-MAFLD debate: Eminence vs evidence. Liver Int 2020 doi: 10.1111/liv.14739

Oltre a superare i limiti della NAFLD, che implica l'assenza di un consumo significativo di alcol, consente di identificare con accuratezza i pazienti con epatopatia più grave o a maggior rischio di complicanze extraepatiche

secondo in una coorte di 765 giapponesi con steatosi (3,4), i criteri MAFLD sembrano individuare più efficacemente i soggetti con fibrosi epatica più severa. I pazienti con MAFLD presentavano, come atteso, un più elevato consumo alcolico ed un maggiore carico di comorbidità quali ipertensione, dislipidemia e sovrappeso, fattori di rischio cardiovascolare riconosciuti. Questo aspetto è stato confermato da uno studio di coorte longitudinale (5), in cui i soggetti con **MAFLD-non NAFLD** avevano un rischio più elevato di sviluppare eventi cardiovascolari rispetto ai soggetti con **NAFLD-non MAFLD**.

Vantaggi della definizione MAFLD

I criteri MAFLD identificano quindi un gruppo più omogeneo di soggetti con steatosi e dismetabolismo, anche se hanno il limite di escludere quelli senza comorbidità metaboliche (**lean NAFLD**). La definizione di NAFLD, invece, trascura le implicazioni del concomitante quadro dismetabolico, mentre riconoscerne l'importanza e porre in atto interventi volti a migliorare lo stile di vita potrebbe influire positivamente non soltanto sul decorso della malattia epatica, ma anche sulla prevenzione delle complicanze cardiovascolari, metaboliche e neoplastiche.

In secondo luogo, la definizione di NAFLD dà la fuorviante idea che il consumo di una certa quantità di alcol possa essere tollerata e sicura, mentre al giorno d'oggi non esistono evidenze abbastanza robuste da sostenere questa tesi, soprattutto nei soggetti con un'epatopatia cronica (6). La nuova definizione di MAFLD non solo supera una classificazione basata su una *non-condizione*, sull'esclusione di un singolo fattore di rischio, ma sottolinea il ruolo chiave del dismetabolismo nel favorire l'accumulo di grasso epatico, ovvero il principale promotore della progressione della steatosi verso la fibrosi avanzata e l'epatocarcinoma (7,8). In ogni caso anche l'alcol, assieme allo stile di vita e alla predisposizione genetica, favorisce la progressione dell'epatopatia, e anche quantità minime di alcol contribuiscono allo sviluppo della steatosi. Per questo motivo alcol e dismetabolismo non dovrebbero essere trattati come entità antitetiche, ma andrebbero considerati come co-fattori nella definizione e classificazione dell'epatopatia steatosica.

La possibilità di tenere conto dell'impatto della steatosi sulla progressione del danno epatico in soggetti con concomitanti epatopatie croniche, come ad esempio le epatiti virali, è un ulteriore vantaggio dei nuovi criteri. Uno studio condotto su una coorte di pazienti con HBV cronica ha mostrato, ad esempio, che i soggetti che rientravano nei criteri MAFLD presentavano un danno epatico più severo rispetto ai soggetti NAFLD-non MAFLD (9). È importante notare che la definizione si applicherebbe anche a soggetti con infezione cronica da HIV in terapia, che invece non potrebbero essere classificati come NAFLD.

Alcuni esperti, comunque, ritengono che il cambio di

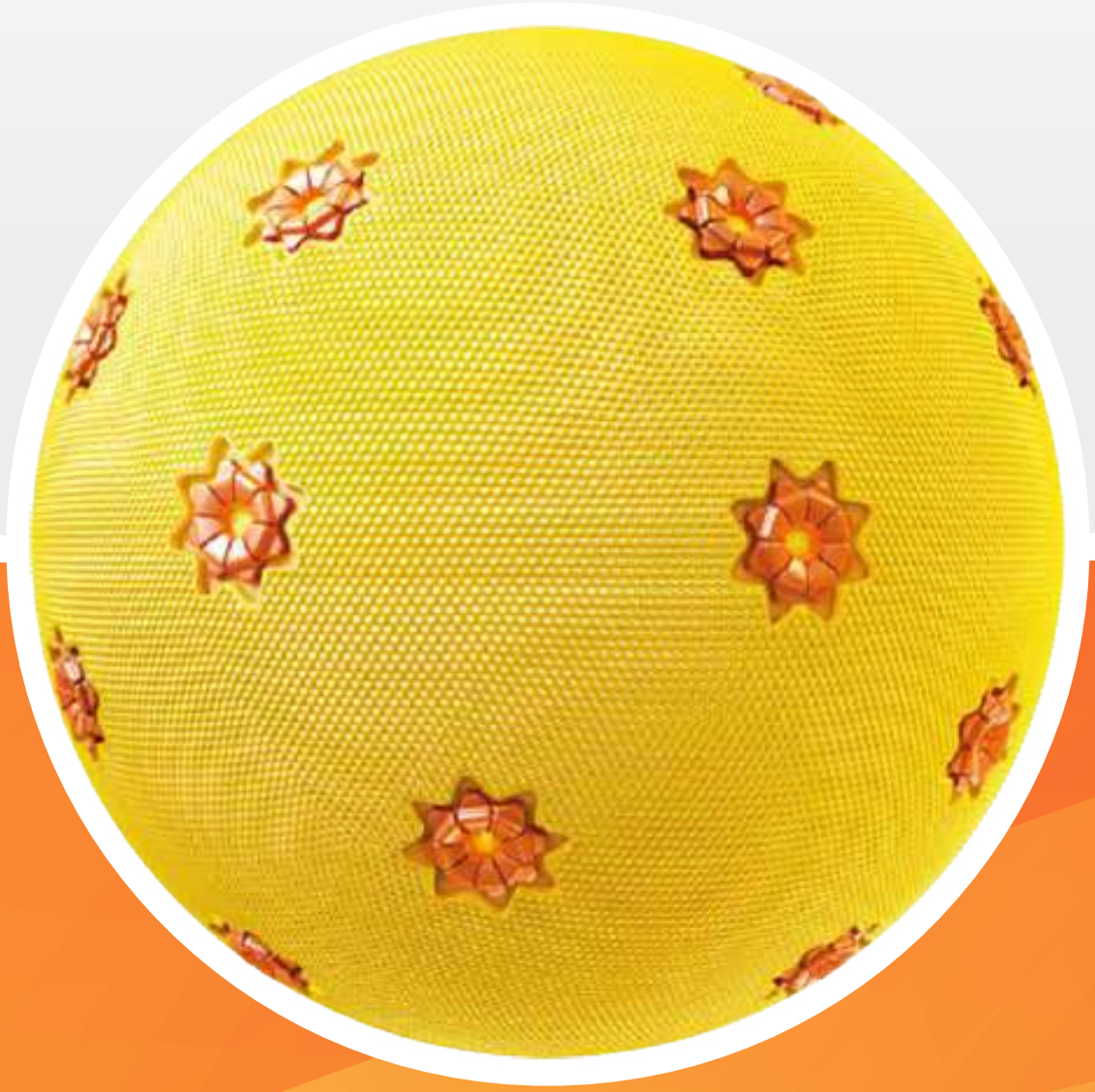
La definizione di MAFLD si applicherebbe anche ai soggetti con infezione cronica da HIV in terapia, che non possono ora essere classificati come NAFLD

definizione sia ancora prematuro e che accrescere la consapevolezza sulla steatosi epatica abbia la priorità rispetto al cambio di algoritmo diagnostico, dato che ancora molti clinici non epatologi faticano a riconoscere l'importanza dello screening di questa patologia (10).
Un ulteriore timore è legato all'effetto che il cambio di nomenclatura potrebbe avere nel campo della ricerca farmacologica, dove sono già state investite ingenti risorse umane ed economiche. Attualmente sono in corso diversi trial di fase 2 e 3 per lo sviluppo di farmaci per la NASH (steatoepatite non-alcolica, la forma più severa di NAFLD), ma gli endpoint potrebbero dover essere rimodulati alla luce del cambio di definizione. Una soluzione ragionevole, in questo caso, potrebbe essere quella di mantenere comunque la nomenclatura NASH per salvaguardare i trial clinici attualmente in corso.
Concludendo, i nuovi criteri MAFLD sono semplici e di facile applicazione, e diversi studi ne hanno mostrato la superiorità nell'identificare i soggetti con una malattia epatica più severa o a maggior rischio di complicanze extraepatiche.

1. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016;64:1388-1402.
2. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. J Hepatol. 2020;73:202-209.
3. Lin S, Huang J, Wang M, et al. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world. Liver Int. 2020;40:2082-2089.
4. Yamamura S, Eslam M, Kawaguchi T, et al. MAFLD identifies patients with significant hepatic fibrosis better than NAFLD. Liver Int. 2020;40:3018-3030.
5. Niriella MA, Ediriweera DS, Kasturiratne A, et al. Outcomes of NAFLD and MAFLD: results from a community-based, prospective cohort study. medRxiv. Published online 2020. doi:10.1101/2020.09.23.20200535
6. Griswold MG, Fullman N, Hawley C, et al. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2018;392:1015-1035.
7. Dongiovanni P, Stender S, Pietrelli A, et al. Causal relationship of hepatic fat with liver damage and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver. J Intern Med. 2018;283:356-370.
8. Bianco C, Jamialahmadi O, Pelusi S, et al. Non-invasive stratification of hepatocellular carcinoma risk in non-alcoholic fatty liver using polygenic risk scores. J Hepatol. Published online November 2020. doi:10.1016/j.jhep.2020.11.024
9. Mak L-Y, Yuen M-F, Seto W-K. Letter regarding "A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement." J Hepatol. 2020;73:1573-1574.
10. Younossi ZM, Rinella ME, Sanyal A, et al. From NAFLD to MAFLD: implications of a premature change in terminology. Hepatology. 2020 June 16. doi:10.1002/hep.31420

AmBisome®

Amfotericina B liposomiale 50 mg



Depositato presso AIFA in data 05/03/2021 – Cod. AMB2126

GILEAD

Meningiti e ventricoliti post-neurochirurgiche nell'adulto: *keynotes* per un corretto approccio terapeutico

Sergio Carbonara
U.O.C. Malattie Infettive, Ospedale V. Emanuele II, Bisceglie (BT)

A differenza delle meningiti acquisite in comunità, le meningiti e ventricoliti infettive conseguenti a procedure neurochirurgiche sono da considerarsi correlate all'assistenza. Queste infezioni sono prevalentemente associate a dispositivi posizionati, nella loro componente prossimale, nel sistema nervoso centrale (SNC) quali: derivazioni (shunts) liquorali (ventricolo-peritoneali [DVPe], ventricolo-pleuriche [DVPl], ventricolo-atriali [DVAt]), drenaggi liquorali esterni (ventricolari [DVE] o lombari [DLE]), stimolatori cerebrali profondi (DBS, deep brain stimulators), pompe di infusione intratecale.

La frequenza delle meningiti e ventricoliti post-neurochirurgiche varia dal 5-15% nelle forme associate a shunts, a 0-22% per i DVE, 5% per i DLE, 0.6-14.3% nel caso dei DBS, 3.6% nelle pompe infusionali sottofasciali e 20% per quelle sottocutanee (1).

Le principali modalità di infezione, che si verificano con frequenza relativa diversa in base al device coinvolto, sono le seguenti (1):

- acquisizione intraoperatoria, che prevale negli shunts (sino al 74% dei casi).
- via retrograda, a partire da infezione dell'estremità distale del dispositivo, che prevale nei drenaggi esterni, specie a seguito di manipolazioni quali prelievi di liquido cefalo-rachidiano (LCR), ma è possibile anche negli shunts (es. a seguito di peritonite nelle DVPe o di pleurite nelle DVPl).
- contaminazione cutanea, che può interessare tutti i device, con diversi meccanismi possibili, quali: negli shunts, puntura del reservoir impiantato sottocute per prelievi di LCR o iniezione di farmaci; erosione cutanea da parte del catetere (o dell'estensione dello stimolatore di DBS) sino alla sua esposizione; nel postoperatorio.
- via ematogena, prevalente nelle DVAt a partire dall'estremità distale (atriale), seguita da estensione dell'infezione per via retrograda.

L'eziologia delle meningiti e ventricoliti post-neurochirurgiche è rappresentata prevalentemente da batteri Gram-positivi colonizzanti la cute, in particolare stafilococchi coagulasi-negativi, *C.acnes*, *S.aureus* e difteroidi, e raramente da bacilli Gram-negativi (inclusa *P. aeruginosa*), anaerobi e *Candida spp* (1). Più frequentemente, le infezioni si manifestano entro le prime 3-4 settimane dopo la procedura neurochirurgica e in tal caso sono spesso sostenute da patogeni ospedalieri multifarmacoresistenti (MDR) (1). Questa review sintetizza i concetti chiave per un corretto approccio terapeutico di tali patologie, rimandando a fonti più estese (1) la trattazione di altri aspetti come la diagnosi e la prevenzione. La grande complessità di queste infezioni rende indispensabile per la loro corretta gestione una stretta collaborazione tra neurochirurgo, infettivologo, microbiologo e farmacologo clinico.

> Dalla gestione complessa, queste infezioni presentano un'eziologia legata prevalentemente ai Gram-positivi colonizzanti della cute

Rimozione del dispositivo infetto

Nelle infezioni associate a device, questo dovrebbe essere completamente rimosso ogni qualvolta sia possibile. Infatti, in caso contrario, le probabilità di fallimento e recidive a seguito della sola terapia antimicrobica sono molto più elevate in ragione della scarsa attività dei farmaci nei confronti del biofilm che invariabilmente si forma sul device (1). Nel caso di shunt, ove non sia possibile un periodo "libero" da qualsiasi dispositivo dopo la sua rimozione, è necessario il posizionamento di un drenaggio esterno sino alla sterilizzazione del LCR e l'impianto di un nuovo shunt (1,4). In una recente coorte di 86 episodi di infezione di DVP, all'analisi multivariata, l'unico fattore associato al fallimento terapeutico era la ritenzione dello shunt, con un OR pari a 46 (95% CI 5.3-399.8); inoltre, i fallimenti erano molto più frequenti nella sostituzione dello shunt infetto nella stessa seduta operatoria, rispetto alla sostituzione in due tempi (68 vs. 11%; OR 17.88, 95% CI 4.3-73.8) (2).

Il reimpianto del dispositivo può avvenire 7-10 gg dopo la negatività delle colture del LCR (1).

TAB. 1 Terapia antimicrobica raccomandata in pazienti con meningiti/ventricoliti post-neurochirurgiche, sulla base del patogeno isolato e la sua farmacosensibilità (1)

Patogeno	Terapia standard	Alternative
Staphylococccus spp.[a]		
• Meticillino sensibile • Meticillino resistente	Oxacillina, nafcillina Vancomicina	Vancomicina Daptomicina[e], trimetoprim-sulfametossazolo, linezolid
Cutibacterium acnes	Penicillina G	Cefalosporina 3^ gen.[b], vancomicina, daptomicina, linezolid
Streptococcus pneumoniae		
• MIC Penicillina ≤0.06 µg/mL • MIC Penicillina ≥0.12 µg/mL ✔ MIC cefotaxime o ceftriaxone <1.0 µg/mL ✔ MIC cefotaxime o ceftriaxone ≥1.0 µg/mL	Penicillina G Cefalosporina 3^ gen.[b] Vancomicina + cefalosporina 3^ gen.[b,c]	Cefalosporina 3^ gen.[b] Cefepime, meropenem Moxifloxacina[d]
Pseudomonas aeruginosa	Cefepime, ceftazidime, meropenem	Aztreonam, ciprofloxacina
Haemophilus influenzae		
• β-lactamasi negativa • β-lactamasi positiva	Ampicillina Cefalosporina 3^ gen.[b]	Cefalosporina 3^ gen.[b], cefepime, fluorochinolone Cefepime, aztreonam, fluorochinolone
Acinetobacter baumannii	Meropenem	Colistinae, polimixina B
Altre Enterobacterales[f]	Cefalosporina 3^ gen.[b]	Meropenem, aztreonam, trimetoprim-sulfametossazolo, ciprofloxacina
Candida spp.[g]	Formulazioni lipidiche di amfotericina B ± flucitosina	Fluconazolo, voriconazolo
Aspergillus spp.	Voriconazolo	Formulazioni lipidiche di amfotericina B, posaconazolo

Note. MIC: concentrazione minima inibente
a. Aggiungere rifampicina se sensibile in vitro e in presenza di dispositivi; b. Cefotaxime o ceftriaxone; c. Considerare aggiunta di rifampicina se MIC a ceftriaxone >2 µg/mL.; d. Molti autori consigliano associazione di moxifloxacina con vancomicina o una cefalosporina di 3^ generazione (cefotaxime o ceftriaxone); e. Opportuna somministrazione anche per via intra-tecale/ventricolare; f. Scelta basata sulla sensibilità in vitro. Per *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* spp., che possono iperprodurre β-lattamasi (Amp C), preferibili meropenem o trimetoprim-sulfametossazolo; g. *Candida kruzei* non dovrebbe essere trattata con fluconazolo. *C.glabrata* può essere trattata con fluconazolo se sensibile; tuttavia molti isolati sensibili solo ad alta dose.

La scelta dei farmaci, della modalità di somministrazione e della posologia deve tenere conto delle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche degli antimicrobici nel SNC

Per infezioni circoscritte di DBS, può intentarsi una rimozione parziale del device (stimolatore ed estensioni) con ritenzione degli elettrodi e loro protezione mediante cateteri antibiotati, seguita, in caso di fallimento, da rimozione dell'intero hardware (3).

Terapia antimicrobica

Mancano adeguati trials randomizzati che definiscano il trattamento ottimale delle meningiti e ventricoliti post-neurochirurgiche.

Per le notevoli difficoltà di cura di tali infezioni ed il rischio elevato di batteri MDR, è imperativo, prima della somministrazione di antimicrobici, ogni sforzo possibile volto all'identificazione del patogeno responsabile e della sua sensibilità ai farmaci, al fine di consentire una scelta mirata degli antimicrobici.

Approccio empirico

Qualora, nelle more dell'ottenimento dell'esito delle indagini microbiologiche, sia necessario avviare una terapia empirica, questa deve basarsi sulle eziologie più probabili sopra citate, sull'epidemiologia microbica locale (specie e

profili di sensibilità più frequenti) e su eventuali patogeni precedentemente isolati dal CSF o da altri siti di infezione/colonizzazione nello stesso paziente (1). In generale è raccomandata un'associazione di vancomicina più un beta-lattamico anti-pseudomonas (es. cefepime, ceftazidime o meropenem); nei pazienti con storia di grave allergia a beta-lattamici e in cui meropenem sia controindicato, e possibile sostituire gli stessi con aztreonam o ciprofloxacina (1).

Approccio mirato

La **Tabella 1** illustra gli antimicrobici raccomandati in base al patogeno isolato e la loro sensibilità ai farmaci. Tuttavia, la scelta dei farmaci, della modalità di somministrazione e della posologia deve anche tener conto delle peculiarità farmacocinetiche/farmacodinamiche (PK/PD) degli antimicrobici nei vari comparti del SNC.

Aspetti di PK/PD degli antimicrobici nel SNC

Studi clinici adeguati che definiscano i target ottimali PK/PD degli antimicrobici nel LCR sono carenti. Pertanto, tali target sono prevalentemente estrapolati da studi relativi a infezioni gravi non del SNC, come nella sepsi o polmonite grave.

Idealmente, ai fini di una eradicazione dell'infezione, l'antimicrobico dovrebbe conseguire un quoziente inibitorio nel LCR (ratio concentrazione farmaco/MIC del patogeno) di almeno 10 (1). Tuttavia, svariati fattori ostacolano l'ottenimento di questo target, per cui, secondo diversi autori, nella *real-life* lo stesso parametro potrebbe considerarsi adeguato anche se ≥2-4 (4).

Oltre alla nota restrizione della diffusione dei farmaci attraverso le barriere emato-liquorale (BEL) ed emato-encefalica (BEE), vanno considerati i seguenti fattori limitanti e di variabilità inter/intra-individuale dell'attività degli antimicrobici nei diversi distretti del SNC:

- a seguito di infezione e flogosi, l'entità dell'alterazione delle barriere (BEE, BEL), e conseguentemente della diffusione di farmaci, è variabile tra soggetti diversi e - nello stesso soggetto - in rapporto all'evoluzione dell'infezione (1,4)
- il SNC non va considerato come un compartimento omogeneo. Ad esempio, il grado di flogosi a livello ventricolare, e conseguentemente la permeabilità e diffusione degli antibiotici, sono minori rispetto alle meningi (4).
- il drenaggio quotidiano di LCR tramite shunt e derivazioni esterne è variabile, influenzando così una variabilità inter/intra-soggetto della clearance e delle concentrazioni finali dei farmaci (5)
- l'attività degli antimicrobici nel LCR può essere limitata rispetto al siero, oltre che dalle concentrazioni più basse raggiunte, anche dal pH inferiore e dalla frequentemente minore attività replicativa dei germi (4).
- diverse caratteristiche condizionano la diffusione degli antimicrobici dal sangue nel LCR, ma principalmente: lipofilia, massa molecolare, legame con le proteine plasmatiche, interazioni con i sistemi di trasporto (4,6). Le molecole che diffondono meglio, specie a barriere non o poco alterate, sono quelle più piccole, lipofile, e con basso legame proteico.

Diversi fattori ostacolano l'ottenimento di un quoziente inibitorio nel LCR sufficiente e necessario per eradicare le infezioni

Ad esempio linezolid - che presenta MM 337 Da, coefficiente di ripartizione (partition coefficient, PC) 2.7, legame proteico (LP) 31% - raggiunge dopo infusione ev della dose standard ev di 600 mg/12h una concentrazione nel LCR pressoché sovrapponibile a quella del siero: AUC_{LCR}/AUC_S = 1.0±0.3 già dopo la prima dose, e = 0.8±0.3 allo steady state (SS) (7).

Fosfomicina ev, benchè idrofila (PC 0.001), grazie alle sue piccole dimensioni (MM 138 Da) e ad un basso legame proteico (<10%), raggiunge allo SS una diffusione liquorale soddisfacente (AUC_{LCR}/AUC_S =0.27) ed efficace se usata in dose piena (24 g/die, suddivisi in 3-4 somministrazioni), contro patogeni con MIC basse (≤ 8-16 mg/L) ed in combinazione con altri antimicrobici attivi (8).

In caso di molecole idrofile e/o di dimensioni maggiori, è difficile stimare l'attuale grado di flogosi della BEL e quindi di potenziale diffusione degli antibiotici nel SNC. Ad esempio la diffusione di meropenem (MM 383 Da, LP 2%) e vancomicina (MM 1.449 Da, PC <0.01, LP 55%), dopo infusione ev, è nel complesso bassa e mostra un'alta variabilità interindividuale. Ne consegue il rischio di una quota significativa di pazienti in cui la concentrazione liquorale dei farmaci, a seguito di dosi ev standard, rimane al di sotto della MIC del patogeno (**Figura 1**)

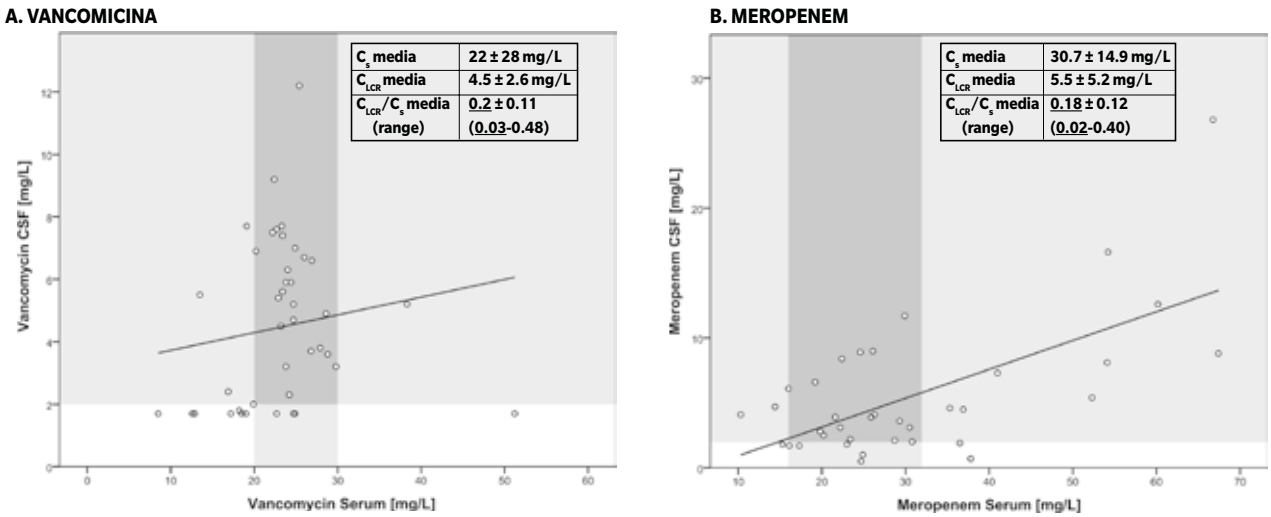
Le possibili principali strategie per gestire le problematiche di cui sopra e ottimizzare l'efficacia terapeutica, specie nei confronti di patogeni farmacoresistenti, sono le seguenti (1):

- ✔ preferire farmaci ad attività battericida

Nella terapia sistemica:

- ✔ scegliere molecole con adeguata diffusione e concentrazione nel SNC, sulla base delle caratteristiche sopra illustrate
- ✔ aumentare la dose, ove possibile. Questo è consentito specie dai betalattamici, la cui efficacia può essere ottimizzata anche mediante una loro infusione prolungata (durata ≥50% dell'intervallo tra le dosi). Ad esempio, sono stati utilizzati con buona

FIG. 1 Diffusione intratecale di vancomicina e meropenem somministrati mediante infusione continua in 22 pazienti affetti da ventricolite



I grafici illustrano la distribuzione delle concentrazioni sieriche (S) e liquorali (LCR) di vancomicina (A, 36 campioni appaiati di LCR/S) e meropenem (B, 43 campioni appaiati di LCR/S) in 22 pazienti, dopo infusione continua di vancomicina (30 mg/Kg/die dopo L.D. 30 mg/Kg) e meropenem (6 g/die dopo L.D. 1 g). Per ciascun grafico sono riportate le concentrazioni medie di siero (Cs), liquor (C_{LCR}) e la ratio LCR/S. Si noti l'ampia variabilità dei valori rilevati. Le aree grigio scure indicano le concentrazioni che rientrano in quelle target sia nel LCR che nel siero, quelle grigio chiaro le concentrazioni che rientrano nel target solo nel LCR o nel siero, quelle bianche le concentrazioni che non rientrano in quelle target nel LCR e nel siero. Concentrazioni target: vancomicina S=20-30 mg/L, LCR ≥2mg/L; meropenem S=16-32 mg/L, LCR ≥2mg/L. La concentrazione di vancomicina nel LCR risultava inferiore alla MIC di *S.aureus* nel 30% dei campioni ed alla MIC di altri Gram-positivi nel 51% dei campioni. La concentrazione di meropenem nel LCR risultava inferiore alla MIC del 22% dei Gram-negativi

Mader MM, et al. Acta Neurochir. 2018;160(11):2099

In molti pazienti esiste il rischio di una concentrazione liquorale dei farmaci, dopo somministrazione ev standard, al di sotto delle MIC del patogeno

tollerabilità, cefotaxime sino a 300 mg/Kg/die (4) e meropenem sino a 15 g/die (9).

Anche vancomicina può essere somministrata ev sino alla dose di 60 mg/Kg/die (in 3 somministrazioni o infusione continua) (10); tuttavia, per limitarne la tossicità renale, è opportuno non superare per le dosi frazionate una Cmin di 20 mg/L e, per l'infusione continua, una Css di 25 mg/L (misurate allo SS, dopo 3-4 gg di terapia).

- ricorrere ad un monitoraggio terapeutico dei farmaci (TDM) nel LCR, con conseguente adeguamento della posologia.

Terapia antimicrobica intraventricolare e intratecale

Qualora, nonostante le possibili strategie di ottimizzazione terapeutica, il target PK/PD anzidetto non sia conseguibile con la sola terapia sistemica e/o la risposta terapeutica a quest'ultima non sia adeguata, può essere considerata, specie in presenza di germi MDR o dell'impossibilità di rimuovere il device, una somministrazione intraventricolare o intratecale di antimicrobici selezionati. Tale approccio presenta il vantaggio principale di consentire concentrazioni liquorali elevate dei farmaci non ottenibili con la sola infusione endovenosa. Tra le limitazioni: assenza di trials controllati e randomizzati, dosi e durata della terapia non ben stabilite, impiego generalmente off-label, rischio di tossicità locale, rischio di sovrainfezione dovuta alla manipolazione dei drenaggi per la somministrazione (1). Le raccomandazioni sono basate principalmente su studi PK/PD e su serie di casi clinici.

Una somministrazione intraventricolare di vancomicina di 10 mg ha determinato la persistenza di concentrazioni liquorali elevate (10 mg/L dopo 21 h) con buona tollerabilità (11).

Daptomicina, per le sue elevate dimensioni ed idrofilia (MM 1,621 Da, PC ≈ 0.00001), ed alto legame proteico (92%), presenta una ridottissima diffusione con concentrazioni liquorali inefficaci: dopo una dose ev di 10 mg/Kg in nove pazienti con meningite post-neurochirugica si otteneva (medie): $C_{max\,LCR}$=0.21 mg/L, ratio AUC_{LCR}/AUC_S =0.45, e di $C_{max\,LCR}/C_{max\,S}$= 0.12 (12). Al contrario, una somministrazione intraventricolare di datptomicina alla dose di 5 mg/die consentiva 16h dopo la terza dose una concentrazione del

TAB. 2 Farmaci utilizzati per somministrazione intraventricolare o intratecale, dosi consigliate, ed eventi avversi maggiori riportati (1,4)

Antimicrobico	Dose nell'adulto	Eventi avversi gravi descritti
Amikacina	30 (5–50) mg/24 h	Ipoacusia transitoria
Gentamicina	5 (4–10) mg/24h[a,b]	Ipoacusia transitoria, convulsioni, meningite asettica, pleocitosi eosinofila nel LCR
Tobramicina	5 (-20) mg/24 h	Simili a gentamicina
Streptomicina	Sino a 1 mg/kg (24–48 h)	Ipoacusia transitoria, convulsioni, radicolite, mielite trasversa, aracnoidite, paraplegia
Vancomicina	10–20 mg/24 h[a,b]	Ipoacusia transitoria
Colistina (polimixina E)	125.000-250 000 UI/12-24 h	Meningite asettica, convulsioni (ad alte dosi), anoressia, agitazione, eosinofilia, edema, algie, albuminuria
Daptomicina	5–10 mg/24–72h	Febbre

a. Dose raccomandata in base alle dimensioni dei ventricoli:
- dimensioni ridotte: 5 mg vancomicina e 2 mg gentamicina
- dimensioni normali: 10 mg vancomicina e 3 mg gentamicina
- dimensioni dilatate: 15–20 mg vancomicina e 4–5 mg gentamicina

b. Frequenza raccomandata delle dosi, sulla base del volume di CSF raccolto dal drenaggio ventricolare esterno nelle 24 h :
- <50 mL: ogni 72 h
- 50–100 mL: ogni 48 h
- 100–150 mL: ogni 24 h
- 150–200 mL: ogni 24 h, aumentando la dose indicata di 5 mg per vancomicina e di 1 mg per gentamicina
- 200–250 mL: ogni 24 h, aumentando la dose indicata di 10 mg per vancomicina e di 2 mg per gentamicina

Oltre che sul target PK/PD, dosi e frequenza dei farmaci utilizzati in somministrazione intratecale sono legate anche a volume ventricolare e *output* di LCR dai drenaggi

LCR ventricolare ancora elevata (11 mg/L) e, associata a linezolid ev, una negativizzazione delle colture nella ventricolite da *E. faecium* resistente a vancomicina già dopo la prima dose (13).

Diversi lavori e reviews hanno dimostrato un'efficacia di colistina intraventricolare o intratecale (125.000-500.000 UI/24h per una durata prevalente di 14-21 gg), con soddisfacenti tassi di guarigione anche microbiologica, in meningiti e ventricoliti associate a device da *A. baumannii*, *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa* MDR/XDR (5,14,15).

La combinazione di beta-lattamici anti-pseudomonas per via ev con gentamicina intratecale ha determinato una riduzione di recidiva delle ventricoliti rispetto alla terapia ev da sola (1). I farmaci utilizzati e le dosi iniziali consigliate per la terapia intra-ventricolare/tecale sono illustrati nella **Tabella 2**.

Da notare che le dosi e la loro frequenza, oltre che basate sul target PK/PD, sono anche funzione del volume ventricolare e dell'*output* giornaliero di LCR dai drenaggi. Le dosi successive alla prima dovrebbero idealmente essere adeguate in base al TDM (C_{trough}) sul LCR (possibilmente prelevato dal sito di infezione) ed alla MIC del patogeno isolato.

Aspetti rilevanti nella terapia intra-ventricolare/tecale

- è raccomandata la massima antisepsi nella diluizione dei farmaci (da attuarsi quindi presso la farmacia) e nella loro somministrazione, la quale deve avvenire subito dopo la diluizione (1).
- l'instillazione intra-tecale/ventricolare va effettuata con estrema cautela, considerando i fattori condizionanti la sicurezza, oltre l'efficacia, inclusi volume, osmolarità e pH (6).
  Utilizzare esclusivamente formulazioni senza additivi per il rischio di tossicità locale indotto da questi (principalmente meningite/ventricolite chimica e convulsioni) (1,6).
- prima della somministrazione del farmaco, drenare lentamente LCR nello stesso volume della soluzione infusa. Subito dopo la dose, iniettare un volume di S.F. pari allo spazio morto del drenaggio e clampare lo stesso per almeno 30-60 m' (1).
- la somministrazione di un farmaco in uno dei ventricoli laterali può determinare concentrazioni finali nel ventricolo controlaterale significativamente inferiori e spesso insufficienti (13), mentre rimangono valide quelle nei tratti "a valle" del flusso liquorale (III-IV ventricolo e spazi subaracnoidei spinale e craniale).
- la somministrazione intra-tecale/ventricolare di betalattamici è controindicata per la loro tossicità locale, in particolare per il rischio di convulsioni (1,4).
- è sempre consigliato associare alla terapia intra-ventricolare/tecale la somministrazione endovenosa dello stesso farmaco (1).

Monitoraggio e durata della terapia

Mancano trial randomizzati che definiscano la durata della terapia antimicrobica. Questa è variabile, ma generalmente pari a 10-14 gg, sebbene per diversi esperti vada protratta nelle infezioni da Gram-negativi a 21 giorni.

La durata dovrebbe comunque essere "ritagliata" sul singolo paziente, sulla base della risposta clinica e tollerabilità, delle alterazioni flogistiche inziali del LCR e della loro normalizzazione, del profilo di sensibilità ai farmaci del patogeno, e della negativizzazione delle colture liquorali (1).

Anche sul monitoraggio e la durata della terapia i dati sono pochi: la strategia va personalizzata sul singolo paziente

Ove non strettamente indicato, è preferibile evitare prelievi quotidiani di monitoraggio del LCR per limitare il rischio di sovrainfezione (1).

Nei rari casi in cui la rimozione completa del device non sia possibile, potrebbe essere necessaria una terapia antimicrobica soppressiva a lungo termine (1).

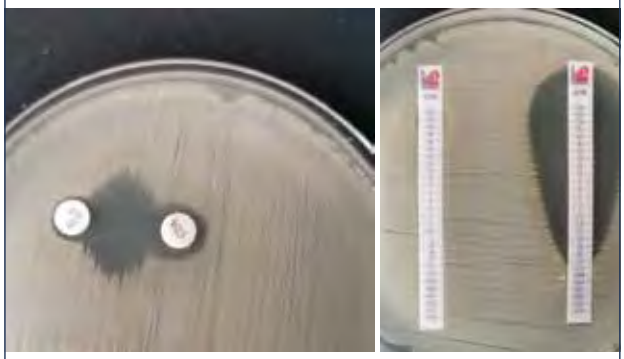
1. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. Clin Infect Dis. 2017;64(6):e34-e65.
2. Pelegrín I, Lora-Tamayo J, Gómez-Junyent J, et al. Management of Ventriculoperitoneal Shunt Infections in Adults: Analysis of Risk Factors Associated With Treatment Failure. Clin Infect Dis 2017; 64:989.
3. Dlouhy BJ, Reddy A, Dahdaleh NS, Greenlee JDW. Antibiotic impregnated catheter coverage of deep brain stimulation leads facilitates lead preservation after hardware infection. J Clin Neurosci 2012;19(10):1369-75.
4. Nau R, Seele J, Djukic M, Eiffert H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in central nervous system infections. Curr Opin Infect Dis. 2018;31(1):57-68.
5. Imberti R, Cusato M, Accetta G, et al. Pharmacokinetics of colistin in cerebrospinal fluid after intraventricular administration of colistin methanesulfonate. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(8):4416-4421.
6. Cook, AM, Mieure, KD, Owen, RD, et al. Intracerebroventricular Administration of Drugs. Pharmacotherapy. 2009;29(7): 832–845.
7. Beer R, Engelhardt KW, Pfausler B, et al. Pharmacokinetics of intravenous linezolid incerebrospinal fluid and plasma in neurointensive care patients with staphylococcalventriculitis associated with external ventricular drains. Antimicrob Agents Chemother2007;51:379-82.
8. Pfausler B, Spiss H, Dittrich P, et al. Concentrations of fosfomycin in the cerebrospinal fluid of neurointensive care patients with ventriculostomy-associated ventriculitis. J Antimicrob Chemother. 2004;53(5):848-52.
9. Kerz, T, von Loewenich, FD, Roberts J. et al. Cerebrospinal fluid penetration of very high-dose meropenem: a case report. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2018;17:47.
10. Mounier R, Lobo D, Hulin A, et al. Is first-line vancomycin still the best option to treat Staphylococcus health care-associated meningitis? World Neurosurg 2017;99:812.e811–812.e815.
11. Pfausler B, Haring HP, Kampfl A, et al. Cerebrospinal fluid (CSF) pharmacokinetics of intraventricular vancomycin in patients with staphylococcal ventriculitis associated with external CSF drainage. Clin Infect Dis. 1997;25(3):733-5.
12. Piva S, Di Paolo A, Galeotti L, et al. Daptomycin Plasma and CSF Levels in Patients with Healthcare-Associated Meningitis. Neurocrit Care. 2019;31(1):116-124.
13. Mueller SW, Kiser TH, Anderson TA, Neumann RT. Intraventricular daptomycin and intravenous linezolid for the treatment of external ventricular-drain-associated ventriculitis due to vancomycin-resistant Enterococcus faecium. Ann Pharmacother. 2012;46(12):e35.
14. Pandey S, Li L, Deng XY, et al. Outcome Following the Treatment of Ventriculitis Caused by Multi/Extensive Drug Resistance Gram Negative Bacilli; Acinetobacter baumannii and Klebsiella pneumonia. Front Neurol. 2019;9:1174.
15. Bargiacchi O, De Rosa FG. Intrathecal or intraventricular colistin: a review. Le Infezioni in Medicina. 2016;1:3-11.

Opzioni terapeutiche per Enterobacterales produttrici di New Delhi metallo-beta-lattamasi

Giusy Tiseo, Marco Falcone
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Pisa

Le Enterobacterales resistenti ai carbapenemi (carbepenem-resistant Enterobacterales, CRE) costituiscono un'enorme sfida clinica, in quanto associate ad elevata mortalità e morbidità nonché ad ingenti costi sanitari. Il principale meccanismo che conferisce resistenza ai carbapenemi nelle Enterobacterales è la produzione di carbapenemasi. Se fino a qualche anno fa, parlare di Enterobacterales produttrici di carbapenemasi (carbapenemase-producing Enterobacterales, CPE) equivaleva a parlare di isolati produttori di KPC (carbapenemasi appartenente alla classe A della classificazione di Ambler), attualmente un numero crescente di CPE è caratterizzata dalla produzione di carbapenemasi non-KPC. Infatti, le metallo-β-lattamasi (MBL), appartenenti alla classe B della classificazione di Ambler, storicamente endemiche nel subcontinente indiano, sono sempre più spesso responsabili di infezioni nosocomiali in Europa così come in tutto il mondo.
Tra le varie MBL, le New Delhi metallo-beta-lattamasi (NDM), costituiscono il tipo più frequente di carbapenemasi nonché un'importante problematica clinica, poiché si associano spesso ad outcome sfavorevole.

FIG. 1 *Double-disk sinergy* (a sinistra) e metodo della sovrapposizione (E-test) (a destra) che dimostrano il sinergismo in vitro di ceftazidime-avibactam più aztreonam.



Falcone M et al, Clin Infect Dis. 2020:ciaa586

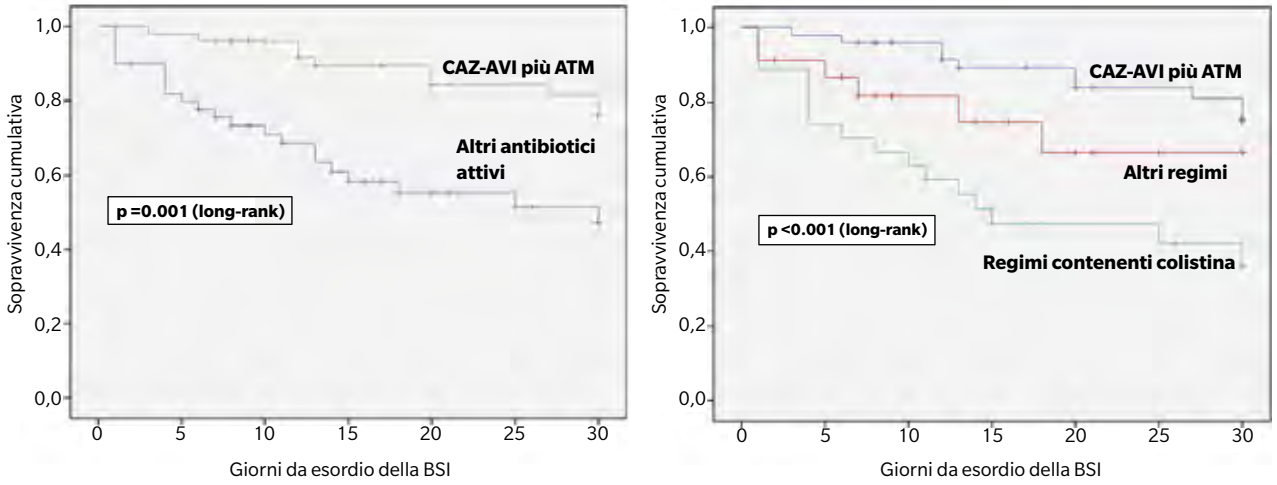
Le Enterobacterales produttrici di New Delhi costituiscono il tipo più frequente di metallo-beta-lattamasi e si associano ad elevata mortalità e morbidità

Infatti la mortalità di pazienti affetti da batteriemia da Enterobacterales produttrici di NDM è elevata, arrivando a superare il 30% (1).

Dall'epidemiologia alle problematiche clinico-terapeutiche

Dal punto di vista epidemiologico, tale problematica si è resa evidente in Italia da qualche anno: se fino a pochi anni fa le Enterobacterales produttrici di NDM erano presenti negli ospedali italiani solo come casi sporadici, a giugno 2019 l'European Centre of Disease Control and Prevention (ECDC) ha diffuso un rapid *risk assessment*, denunciando la presenza di una vera e propria epidemia da Enterobacterales produttrici di NDM in Toscana, più precisamente nell'Area Vasta Toscana Nord Ovest (2). In 7 ospedali dislocati in questa area venivano riportati ben 350 casi di isolamenti di Enterobacterales produttrici di NDM da diversi siti (incluse batteriemie, infezioni del tratto urinario, colonizzazioni rettali). Il riscontro di questa epidemia ha fatto sorgere problematiche di diversa natura, che possono essere sintetizzate in problematiche clinico-terapeutiche, diagnostiche e di contenimento dell'epidemia. L'aspetto clinico-terapeutico rappresenta uno dei più rilevanti che ha spinto i clinici a identificare nuove combinazioni di antibiotici e ridiscutere le possibilità terapeutiche fino a questo momento valide per le CPE.
La peculiarità delle Enterobacterales produttrici di NDM, infatti, è che esse risultano resistenti a tutti i beta-lattamici, ad eccezione di aztreonam, un beta-lattamico di vecchia generazione appartenente alla classe dei monobattami (3). Le Enterobacterales produttrici di NDM sono resistenti anche alle terapie antibiotiche di più recente generazione

FIG. 2 Curve di sopravvivenza Kaplan Meier dei pazienti con batteriemia da Enterobacterales produttrici di NDM trattati con la combinazione ceftazidime-avibactam più aztreonam versus altri antibiotici attivi in vitro.



BSI= batteriemia

Falcone M et al, Clin Infect Dis. 2020:ciaa586

Ceftazidime-avibactam più aztreonam rappresenta ad oggi una strategia efficace per il trattamento delle batteriemie da Enterobacterales produttrici di NDM

quali ceftazidime-avibactam o meropenem-vaborbactam. Aztreonam, pur conservando teoricamente sensibilità nei confronti delle MBL, è nella maggior parte dei casi inattivato da altre beta-lattamasi a spettro esteso che sono co-prodotte dai ceppi produttori di MBL (3). Pertanto, la terapia antibiotica delle Enterobacterales produttrici di NDM resta tuttora un campo di grande difficoltà per il clinico.

Dal punto di vista strettamente microbiologico le Enterobacterales produttrici di NDM conservano sensibilità a colistina pressochè nella totalità (90%) e a fosfomicina e tigeciclina nell'80% dei casi. Tali dati sono stati ricavati dall'analisi microbiologica di 31 isolati di *Klebsiella pneumoniae* e 4 isolati di *Escherichia coli* produttori di NDM identificati durante l'epidemia toscana (4).

Nuove prospettive terapeutiche

Un recente studio clinico ha mostrato che un possibile regime terapeutico efficace nei confronti di Enterobacterales produttrici di NDM è la combinazione ceftazidime-avibactam più aztreonam (5). Infatti, tale combinazione ha un effetto sinergico, in quanto consente di riprodurre (in attesa di nuove molecole) la combinazione aztreonam-avibactam al momento ancora in fase di sperimentazione. Il sinergismo tra ceftazidime-avibactam ed aztreonam è dimostrato da studi in vitro mediante test in microdiluizione e mediante il cosiddetto test di sovrapposizione con strisce E-test (6): in **Figura 1** viene mostrato un esempio di sinergismo mediante doppio disco e test di sovrapposizione.

Lo studio osservazionale condotto in due ospedali italiani (Pisa e Livorno) e un ospedale greco (Atene) ha incluso 102 pazienti con batteriemia da Enterobacterales produttrici di MBL [5]. Tra questi, 82 erano causati da Enterobacterales produttrici di NDM (79 *K. pneumoniae*, 3 *E. coli*) e 20 da Enterobacterales produttrici di VIM (14 *K. pneumoniae*, 5 Enterobacter species, 1 *Morganella morganii*). Lo studio ha mostrato che la combinazione ceftazidime-avibactam più aztreonam si associa a ridotta mortalità a 30 giorni dall'insorgenza della batteriemia rispetto ad altri regimi di terapia antibiotica attivi in vitro. Questi ultimi potevano includere colistina, tigeciclina e fosfomicina diversamente associate (mortalità: 19.2% nel gruppo ceftazidime-avibactam più aztreonam versus 44% nel gruppo "altre terapie antibiotiche", p=0.007). All'analisi multivariata di regressione logistica la malattia cardiovascolare, il trapianto di organo solido e lo score SOFA erano indipendentemente associati a mortalità a 30 giorni, mentre il trattamento con ceftazidime-avibactam più aztreonam è risultato un fattore protettivo. Anche dopo aggiustamento per *Propensity score*, quindi andando a omogeneizzare il più possibile i due gruppi di trattamento e riducendo al minimo le differenze nelle caratteristiche dei pazienti che ricevevano ceftazidime-avibactam più aztreonam o altre terapie attive in vitro, il risultato veniva confermato. Andando inoltre ad esplorare altri outcome,

Lo screening sistematico della colonizzazione rettale con test molecolare ottimizza l'*infection control* e identifica i pazienti più a rischio

quali il fallimento clinico, definito come mortalità o assenza di miglioramento clinico o microbiologico, il risultato restava simile. Un aspetto particolarmente interessante è che la mortalità maggiore nel gruppo "altre terapie antibiotiche attive" era trainata dal gruppo di pazienti trattati con colistina. Ciò è facilmente osservabile dalle curve di sopravvivenza Kaplan Meier (**Figura 2**), che evidenzia che i pazienti trattati con regimi a base di colistina sono quelli con più alta mortalità (5). I regimi di terapia contenenti colistina si associano inoltre a più alto rischio di nefrotossicità, evento avverso che complica ulteriormente la gestione di questi malati. Pertanto, l'associazione ceftazidime-avibactam più aztreonam può essere una valida opzione terapeutica e rappresenta ad oggi la migliore strategia per il trattamento delle infezioni, in particolare delle batteriemie, da Enterobacterales produttrici di NDM. Pur sempre tenendo presente la scarsità di evidenze, opzioni terapeutiche alternative, quali regimi contenenti tigeciclina o fosfomicina, possono rappresentare una possibilità in caso di infezioni non batteriemiche, quali quelle intra-addominali e del tratto urinario. In merito alle infezioni del tratto urinario, è tuttavia da considerare che esse rappresentano una sfida significativa in quanto spesso si associano a procedure urologiche invasive e/o a calcolosi renale: in questi casi il mancato controllo della sorgente infettiva e l'assenza di una terapia altamente efficace si associa ad outcome sfavorevole e aumentato rischio di recidiva.

Diagnosi molecolare e *infection control*

Infine, aspetti cruciali nella gestione dei pazienti con infezioni da Enterobacterales produttrici di NDM sono anche costituiti dalla diagnosi molecolare e dal contenimento dell'infezione. La diagnosi molecolare rappresenta un aspetto fondamentale proprio perché l'equazione CRE=Enterobacterales produttrici di KPC non è più valida nella totalità dei casi (7). Pertanto identificare il tipo di carbapenemasi prodotta e la distinzione tra KPC, NDM, VIM, OXA 48 è cruciale sia a scopo di controllo dell'infezione che terapeutico. In tal senso, lo *screening* sistematico della colonizzazione rettale con test molecolare ha un duplice ruolo: 1) consente di ottimizzare l'*infection control*; 2) consente di identificare tempestivamente i pazienti settici con colonizzazione rettale da Enterobacterales produttrici di NDM che meritano, in presenza di sepsi grave e shock settico, terapia antibiotica empirica tempestiva con regime attivo nei confronti di NDM con successiva altrettanto tempestiva *de-escalation* quando possibile (8).

Futuri studi su nuovi farmaci, quali aztreonam-avibactam e cefiderocol, sono necessari per ampliare le possibilità terapeutiche nei confronti delle Enterobacterales produttrici di NDM.

1. Snyder BM, Montague BT, Anandan S, et al. Risk factors and epidemiologic predictors of bloodstream infections with New Delhi metallo-b-lactamase (NDM-1) producing Enterobacteriaceae. Epidemiol Infect 2019; 147:e137.
2. European Centre for Disease Control and Prevention. Regional outbreak of New Delhi metallo-betalactamase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, Italy, 2018–2019. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/04-Jun-2019-RRA-Carbapenems%2C%20Enterobacteriaceae-Italy.pdf.
3. Marshall S, Hujer AM, Rojas L, et al. Can ceftazidime-avibactam and aztreonam overcome β-lactam resistance conferred by metallo-β-lactamases in Enterobacteriaceae? Antimicrob Agents Chemother 2017; 61:e02243-16.
4. Falcone M, Tiseo G, Antonelli A, et al. Clinical features and outcomes of bloodstream infections caused by New Delhi metallo-β-lactamase-producing Enterobacterales during a regional outbreak. Open Forum Infect Dis 2020;7:ofaa011.
5. Falcone M, Daikos GL, Tiseo G, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam plus aztreonam in patients with bloodstream infections caused by MBL-producing Enterobacterales. Clin Infect Dis. 2020 May 19:ciaa586.
6. Davido B, Fellous L, Lawrence C, et al. Ceftazidimeavibactam and aztreonam, an interesting strategy to overcome β-lactam resistance conferred by metallo-β-lactamases in Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother 2017; 61:e01008-17.
7. Giordano C, Vecchione A, Menichini M, et al. Rapid detection of carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae directly from positive blood cultures during an outbreak in the Tuscany region in Italy. Clin Microbiol Infect Dis 2020;2:1–2.
8. Cano A, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, et al. Risks of infection and mortality among patients colonized with Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae: validation of scores and proposal for management. Clin Infect Dis. 2018;66:1204-1210.

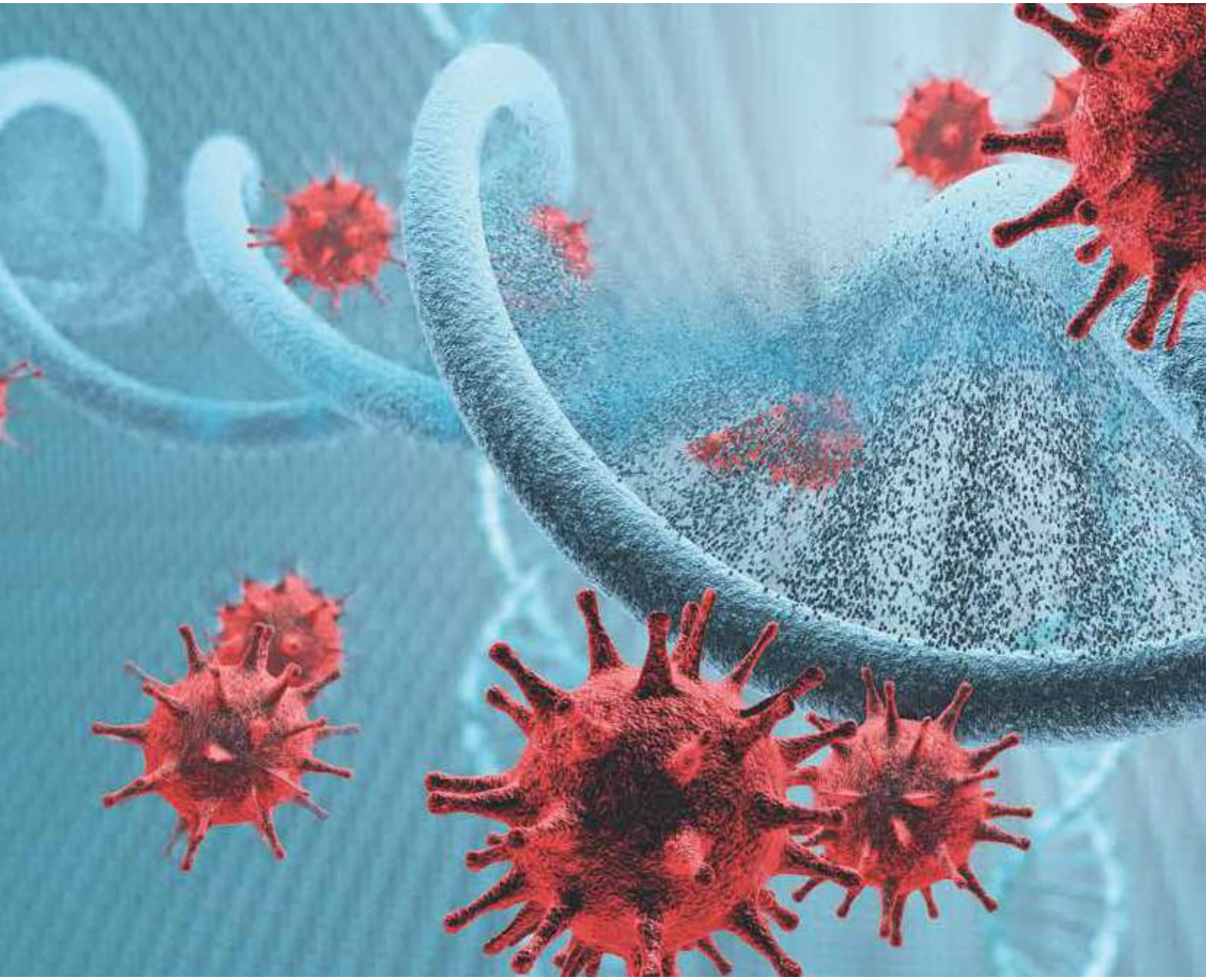
INFLAMMOLOGY

RETHINK INFLAMMATION. GOING BEYOND.

INFLAMMOLOGY, il nuovo portale d'informazione e aggiornamento medico-scientifico dedicato alle **CONSEGUENZE CLINICHE DELL'IMMUNO-DISREGOLAZIONE E DELL'INFIAMMAZIONE**.

www.inflammology.org

effetti



Questo numero di ReAd files è stato realizzato con il contributo incondizionato di:

GILEAD Creating Possible

janssen PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

THERA technologies

ViiV Healthcare